



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YAŞ TIP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA
ENJEKSİYON OLAN HASTALARDA ENJEKSİYON
SAYISINA VE GÖRME KESKİNLİĞİNDEKİ DEĞİŞİME ETKİ
EDEN FAKTÖRLER**

Dr. Muhammed Emin KIZILAY
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Nisan, 2021

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YAŞ TIP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA
ENJEKSİYON OLAN HASTALARDA ENJEKSİYON
SAYISINA VE GÖRME KESKİNLİĞİNDEKİ DEĞİŞİME ETKİ
EDEN FAKTÖRLER**

Dr. Muhammed Emin KIZILAY
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Veysel AYKUT

İSTANBUL
Nisan, 2021

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğinde asistan hekim olan Dr. Muhammed Emin KIZILAY'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “YAŞ TIP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA ENJEKSİYON OLAN HASTALARDA ENJEKSİYON SAYISINA VE GÖRME KESKİNLİĞİNDEKİ DEĞİŞİME ETKİ EDEN FAKTÖRLER” başlıklı uzmanlık tezi başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Dr. Öğr. Üyesi Veysel AYKUT

.....

Üyeler:

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: __/__/2021

Yazar Bildirimi

“YAŞ TİP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA ENJEKSİYON OLAN HASTALARDA ENJEKSİYON SAYISINA VE GÖRME KESKİNLİĞİNDEKİ DEĞİŞİME ETKİ EDEN FAKTÖRLER” isimli uzmanlık tezinde Dr. Muhammed Emin KIZILAY;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Nisan, 2021

İmza:

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğinde bünyesinde hazırladığım bu uzmanlık tezinin kendi tarafımdan ve kendi sözcüklerimle yazılmış orijinal bir çalışma olduğunu ve bu tezde;

- Bu tezin hazırlanması sürecinde elde edilen veriler ile herhangi bir yerde sunum veya yayın yapılmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Veysel AYKUT katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Muhammed Emin KIZILAY

Teşekkür

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Eğitim Sorumlusu değerli hocam Sn. Prof.Dr. Halit OĞUZ'a,

Oftalmoloji uzmanlık eğitimim süresince birçok konuda desteğini hissettiğim, hoşgörüsüyle ve sabırla yol gösteren, tezimin planlanması ve yürütülmesi sürecinde kıymetli vaktini ayıran değerli hocam Dr.Öğr.Üyesi Veysel AYKUT'a,

Eğitimim süresince klinik bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı veren Doç.Dr. Fehim ESEN'e ve tüm değerli uzman hekimlere,

Bu hastanedeki eğitime başladığım ilk günden itibaren destek ve yardımlarını esirgemeyen tüm asistan doktor arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız hemşire arkadaşlarıma,

Her daim sevgi ve desteklerini arkamda hissettiğim, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, sevincimle sevinen üzüntümle benden daha çok üzülen en değerli varlıklarım canım annem ve canım babama, çok sevdiğim canım kardeşlerime,

Hayatıma girdiği andan itibaren anımı güzelleştiren, gece gündüz demeden yardım ve desteğini her an yanımda hissettiğim çok değerli eşim Esra BULUT KIZILAY'a, Teşekkür ederim.

Dr. Muhammed Emin KIZILAY

muhammedeminkizilay@gmail.com

Özet

YAŞ TIP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA ENJEKSİYON OLAN HASTALARDA ENJEKSİYON SAYISINA VE GÖRME KESKİNLİĞİNDEKİ DEĞİŞİME ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Amaç: Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (YBMD) ilerleyici ve dünya çapında yasal körlüğün nedenleri arasında dördüncü sırada olup, güncel tedavilerle hastalığın ilerlemesini durdurmak ve hatta görme kazanımı sağlamak mümkündür. Hastalığın en ileri formu olan yaş tip YBMD hastalığının tedavisinde anti vasküler endotelial büyüme faktörleri (VEGF) enjeksiyonları genel kabul görmüş durumdadır. Ancak yaş tip geliştikten sonra tedavi ve görme prognozu üzerinde etkili faktörler net olarak aydınlatılamamıştır. Biz bu çalışmamızda olası etki eden faktörleri araştırdık.

Metod ve Yöntem: İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Biriminden takipli yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan 119 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların tanı anındaki, birinci yıldaki, ikinci yıldaki düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri ETDRS eşeli ile tespit edildi. Ayrıca hastalara bir yılda ve iki yılda yapılan enjeksiyon sayıları tespit edildi. Ayrıca hastalardan izin alınarak geçmişteki kullandığı ilaçlar, sosyodemografik özellikleri, alışkanlıkları, sistemik hastalıkları kaydedildi. Hastaların elde edilen verilerinin analizi için SPSS 21.0 yazılımı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 45'i erkek (%38), 74'ü kadın (%62) yaş tip YBMD tanısı almış 119 hastanın 119 gözü dahil edilmiştir. Bilateral hastalığı olanlarda hastaların daha az gören ve daha çok enjeksiyon olan gözleri çalışma gözü olarak alınıp diğer gözleri çalışma dışı diğer göz olarak tanımlanmıştır. Hastaların ortalama yaşı $72,25 \pm 7,7$ idi. Hastaların başlangıç görme keskinlikleri ETDRS eşeli ile ortalama $28,44 \pm 1,59$ harf olarak bulunmuştur. birinci yıl kontrollerinde bu sayı $29,03 \pm 1,55$, ikinci yıl kontrollerinde ise $28,05 \pm 1,81$ olarak bulunmuştur. Görme keskinliğindeki değişim ise birinci yılda başlangıca göre ortalama $0,58 \pm 1,45$ harf kayıp ve ikinci yılda $0,19 \pm 1,57$ harf kayıp ile başlangıca göre benzer bulundu. 119 göze iki yılda toplam 979 intravitreal anti-VEGF enjeksiyon uygulandı. Hastalara birinci yıl sonunda ortalama $5,43 \pm 0,16$, ikinci yıl sonunda ise ortalama $8,79 \pm 0,25$ enjeksiyon uygulandı. Hiç bir hastada endoftalmi ve buna bağlı bir komplikasyon izlenmedi. Hastalara tedavi sonrası görme keskinliklerindeki değişime 2 yıllık kontrolde

erkeklerde ortalama 3.87 ± 2.34 harf kayıp, kadınlarda ise 2.77 ± 2.03 harf kazanç olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.038$). Diğer parametrelerin görme keskinliğindeki değişim üzerine etkisi bulunmamıştır. Hastalara yapılan enjeksiyon sayılarında iki yılda yapılan enjeksiyon sayıları karşılaştırıldığında bilateral hastalık olanlarda ortalama 8 ± 0.44 , tek taraflı olanlarda da ortalama 9.31 ± 0.28 olarak anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0.019$). Ayrıca hormon replasman tedavisi alanlarda iki yılda yapılan enjeksiyon sayısı ortalama 7.62 ± 0.48 , almayan grupta ise 8.96 ± 0.27 olarak anlamlı olarak yüksek bulundu ve istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0.024$). Diğer parametrelerin görme keskinliğindeki değişim ve enjeksiyon sayıları üzerinde anlamlı etkisi saptanmadı.

Sonuç: Yaş tip YBMD hastalarında anti VEGF intravitreal enjeksiyonu ile hastalığı kontrol altına almak mümkündür. YBMD gelişimi ve progresyonu için risk faktörü olarak değerlendirilebilen sistemik hastalıklar ve sistemik ilaç kullanımları yaş tip YBMD geliştikten sonra tedavi ve prognoz üzerinde etkisizdir. Hastalığın seyrinde neovaskülarizasyonun şiddetinin sistemik faktörlerden daha etkili olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu, anti VEGF enjeksiyonu, koroidal neovaskülarizasyon

Abstract

FACTORS AFFECTING VISUAL PROGNOSIS AND INTRAVITREAL INJECTIONS NUMBERS IN WET TYPE MACULAR DEGENERATION PATIENTS DURING THEIR TREATMENTS

Purpose: Senile macular degeneration is one of the leading cause of blindness and account as the fourth common cause worldwide. With current treatment methods prognosis is much more favourable, it is possible to stop the progression even to gain visual acuity. The worst type of the disease is treated with intravitreal anti-VEGF injections. But after neovascularization developed it is not clear which factors affect treatment and prognosis. In our study we searched whether there are any factors about this issue.

Method and Materials: 119 wet type macular degeneration patients followed at the Retina Division, Ophtalmology Department in Istanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi were included in this study. Best corrected visual acuity from patients are noted at first visit, at the end of first and second years. Also intravitreal injections numbers are noted in each year. With permissions of patients also medical records in the past, their daily habits, systemic diseases and drug usages are questioned. Results are analyzed with SPSS 21.0 software.

Results: 119 eyes of 119 patients (45 men, 74 women) were included in our study. In patients with bilateral disease worse eye or longer treated eyes were set as study eyes and the other eyes are excluded from our study. Mean age was $72,25 \pm 7.7$ years. The mean best corrected visual acuity at onset of the disease was 28.44 ± 1.59 ETDRS letters. At the end of first and second years BCVA were respectively 29.03 ± 1.55 and 28.05 ± 1.81 . The mean change in visual acuity at first and second years according to onset of the disease were respectively as 0.58 ± 1.45 letter loss and 0.19 ± 1.57 letter gain, very similar to onset of the disease. In total 979 intravitreal injections were performed to 119 eyes in 2 years. In 1st and 2nd years mean injections were 5.43 ± 0.16 and 8.79 ± 0.25 injections per eye respectively. None of the patients developed endophthalmitis. In two year follow up of our patients; best corrected visual acuity in male patients were mean 3.87 ± 2.34 ETDRS letters lower than beginning, while in female patients results were mean 2.77 ± 2.03 letters more than beginning and difference was statistically significant ($p=0.038$). Other parameters

were found to have no effect on the visual acuity change during two years follow up. Injection numbers were significantly less in patients with bilateral disease ($p=0.019$) and females with history of hormone replacement therapy ($p=0.024$). Other parameters were found to have no effect on the injection numbers.

Conclusion: With intravitreal anti VEGF injections it is possible to slow or stop the progression of wet type macular degeneration disease. None of the known risk factors for the progression and incidence of senile macular degeneration affects treatment of wet type macular degeneration. Local factors such as choroidal neovascularization are more prominent than systemic factors during wet type macular degeneration disease progress.

Key Words: Wet type macular degeneration, anti VEGF injections

İçindekiler

Tablo Listesi	x
Şekil Listesi	xi
Kısaltmalar	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 RİSK FAKTÖRLERİ	2
2.2 EPİDEMİYOLOJİ	9
2.3 PATOFİZYOLOJİ	10
2.4 KLİNİK ÖZELLİKLER	13
2.5 GENETİK	16
2.6 TANI YÖNTEMLERİ	19
2.6.1. Fundus floresein anjiografi (FFA):	19
2.6.2. İndosiyanın yeşil anjiografi (ICGA):	20
2.6.3. Fundus otofloresans (FAF):	20
2.6.4. Optik koherens tomografi (OKT):	21
2.7 TEDAVİ	22
2.8 AYIRICI TANI	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	58
5.1 TARTIŞMA	58
5.2 SONUÇLAR	70
Kaynaklar	71
Etik Kurul Onay Formu	93

Tablo Listesi

4.1:	Hastaların Sosyodemografik Özellikleri	32
4.2:	Yaş	34
4.3:	Cinsiyet	35
4.4:	Aile Öyküsü	36
4.5:	Vücut Kitle İndeksi	37
4.6:	Egzersiz	38
4.7:	Eğitim Durumu	39
4.8:	Bilateral	41
4.9:	Sigara	42
4.10:	Alkol	43
4.11:	Multivitamin Desteği	44
4.12:	Mikronutrisyon	45
4.13:	Balık Tüketimi	46
4.14:	Tip 2 diabetes Mellitus	47
4.15:	Hipertansiyon	48
4.16:	Kolesterol ilaçları	49
4.17:	Kalp Hastalıkları	50
4.18:	Psikiyatrik İlaç Kullanımı	51
4.19:	Benign prostat hipertrofisi	52
4.20:	Hormon replasman tedavisi kullanım öyküsü	53
4.21:	Romatolojik Hastalık	54
4.22:	Komorbiditeler	55
4.23:	Diğer gözlerin durumu (n:67)	56
4.24:	Diğer gözlerin durumu (n:67)	57

Şekil Listesi

2.1:	CFH geninin etki mekanizması (normal şartlarda)	11
2.2:	Anti VEGF ilaçların bulunma zamanları ve etki mekanizmaları.....	26
3.1:	ETDRS Sloan harf eşeli	29



AREDS	Age-Related Eye Disease Study
BPH	Benign prostat hipertrofisi
CA	Coğrafik atrofi
DM	Diabetes Mellitus
EİDGK	En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
FAZ	Foveal avasküler zon
FDT	Fotodinamik tedavi
FFA	Fundus floresein anjiografi
FGF	Fibroblast büyüme faktör
FOF	Fundus otofloresans görüntüleme
HRT	Hormon replasman tedavisi
HT	Hipertansiyon
İSYA	İndosiyanın yeşili anjiografisi
KAH	Koroner arter hastalığı
KNV	Koroid neovaskülarizasyonu
KNVM	Koroid neovasküler membran
OKT	Optik koherens tomografi
Ort	Ortalama
PED	Pigment epitel dekolmanı
PCV	Polipoid koroidal vaskülopati
PRN	Pro re nata
RAP	Retinal anjiomatöz proliferasyon
RPE	Retina pigment epiteli
SD	Standart deviasyon
SMK	Santral makula kalınlığı
SRS	Subretinal sıvı

Kısaltmalar

TGF β	Transforming büyüme faktörü beta
T&E	Treat & Extent: Tedavi et ve uzat
UV	Ultraviyole
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
YBMD	Yaşa bağlı makula dejenerasyon



GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ülkelerdeki kalıcı görme kaybının en sık sebebidir, özellikle 60 yaş üzerinde sıklığı artmaktadır. Maküler dejeneratif değişiklikler retina orta kısmı yani foveayı da tutup önemli oranda görme kaybına sebep olabilmektedir. Buna bağlı santral görme kaybı gelişmekte ve hastalarda okumada, araç kullanmada, yüzleri tanımada ciddi zorluklar meydana çıkmaktadır. Dünyadaki körlüğün %8.7 sini oluşturmaktadır. Sıklığı yaşılanan popülasyon ile orantılı artış göstermektedir (1).

YBMD hastalığının tam bir tedavisi olmamakla beraber, yaş tip YBMD'de göz içerisine yapılan enjeksiyonlar hastalığın seyrini oldukça önemli oranda etkilemekte ve yaşam kalitesini arttırmaktadır. Farklı tedavi yöntemleri olsa da hastaların tedaviye yanıtı ve tekrar tedavi ihtiyacı kişiden kişiye değişiklik arz etmektedir. Biz de çalışmamızda yaş tip YBMD enjeksiyonu olan hastalarda enjeksiyon sayısını ve görme keskinliğindeki değişime etki eden faktörleri araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Yaş tip YBMD hastalığı dünya çapında önemli bir göz hastalığıdır. Özellikle gelişmiş ülkelerdeki görme kaybının en sık sebebinin oluşturmaktadır. Yaş ve kuru olarak 2 alt tipi bulunmaktadır (1). Tedavisi halen aydınlık kazanmasa da bazı tiplerine güncel tedavilerle yaşam standardında ciddi artış sağlanabilmekte ve hastalığın seyri değişebilmektedir. Hastalıkla ve tedavinin etkinliğiyle ilgili bir çok risk faktörü tanımlanmıştır.

2.1 RİSK FAKTÖRLERİ

YBMD hastalığıyla ilişkili birçok risk faktörü araştırılmıştır (2) Bunlar sosyodemografik, yaşam tarzı, kardiyovasküler, hormonal, cinsel, enflamatuar, genetik ve oküler olarak sınıflandırılmaktadır. Sosyodemografik faktörler yaş, cinsiyet, ırk ve sosyoekonomik olarak gruplanabilir.

Birçok farklı çalışmada ilerleyen yaş ile hastalığın sıklığında artış tespit edilmiştir (3)). Bu artış en fazla 75 yaş üzerinde olmaktadır. Artış yaşla doğrusal ilişkide olmayıp ileri yaşlı olanlarda (65 yaş) başlayan bir seyir izlemektedir. YBMD için tek kesin risk faktörü yaştır (4).

Aile hikayesi ile ilgili yapılan bir çalışmada kardeşlerde YBMD olması %21, ebeveynlerde YBMD olması %14 riski YBMD gelişimi riski barındırıp kontrol grubuyla kıyaslandığında (%1) yüksek bulunmuştur ve aile hikayesi bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır (5). Gruplar arasında coğrafik atrofi veya yaş tip YBMD risklerinde anlamlı fark izlenmemiş olup tüm YBMD olgularında risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Aynı çalışmada gruplarda genotipik incelemeyle CFH, ARMS2, CFB, C3 YBMD duyarlılık analizi mantıklı regresyon modeliyle incelendiğinde riski değiştirmedeği tespit edilmiştir. Ayrıca yakınlarında YBMD gelişen olgularda (başlangıç yaş 70.4yıl, SD 10.5) yakınlarında olmayan olgulara

(73.2 yıl, SD 8.9) göre daha erken YBMD gelişimi tespit edilmiştir. Benzer bir çalışmada YBMD için OR (Odds Ratio) 14.3 olarak kardeşlerde YBMD olanlarda hastalık için artmış risk olarak bulunmuştur (6). Aynı çalışmada sigara içenleri de ekleyince OR 19.8'e çıkmaktadır. Çalışmalarda erken evre (hafif YBMD) hastalık için prevalans aile hikayesiyle artmamaktadır. Sonuç olarak orta ve ileri evre YBMD hastalarının yakın akrabalarında YBMD gelişme riski arttığı için daha erken tanı koymak adına rutin göz muayeneleri önerilmektedir.

Bazı çalışmalarda kadın olmanın YBMD riskini arttırdığı tespit edilmiştir ancak farklı çalışmalarda çelişkili sonuçlar tespit edilmiştir. Kadınlarda hormon replasmanı kullanımı veya oral kontraseptif kullanımı ile ilgili yapılan bir çalışmada (7) ise YBMD riskine karşı koruyucu olduğu söylenmektedir, koruyuculuğunun özellikle yumuşak tip druzen ile orta YBMD hastalığı için OR 0.5 olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada ileri YBMD hastası olan hiç bir kadında oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi kullanma öyküsü bulunmaması da bu düşüncüyü destekler niteliktedir. Başka bir çalışmada (8) erken menopoz ile YBMD prevalansında artış olduğu tespit edilmiştir. Tahmini mekanizması ise azalmış östrojenin matriks metalloproteinaz 2 nin azalmasına sebep olduğu bunun da RPE ve Bruch membranındaki tip 4 kollajenin yıkımında görev aldığı dolayısıyla RPE altında birikimlerin/druzenlerin artabileceği aynı çalışmada öne sürülmüştür. Başka bir çalışmada kadınlarda menopoz sonrası hormon replasman tedavisi YBMD gelişmesine etkisi kısmi koruyucu olarak bulunmuş (9).

Irklar arasında sıklığında değişkenlik gösterilmiş olup Hispanik olmayan beyazlarda hispanik beyazlara ve siyahilere oranla artmış risk tespit edilmiştir (10). Başka bir çalışmada ise (11) siyahi ırkta ve meksika ırkında erken YBMD neredeyse aynı oranda görülmekteyken, siyahilerde iler evre YBMD gelişme olasılığı daha düşük bulunmuş. Konuyla ilgili çelişkili sonuçlar bulunmakta, başka bir çalışmada (12) siyahi ırkta beyaz ırka göre erken evre YBMD gelişme ihtimali daha yüksek bulunmuş, ayrıca ileri YBMD gidişat da benzer oranlar görülmüş. Beyaz ırka oranla asya Amerikalılarında erken evre YBMD daha sık görülmekteyken, ileri evre YBMD daha az oranda görülmüş. Irklar arasında dağılımdaki farklılığa sebep olarak RPE ve koroidde bulunan melaninin aynı zamanda serbest radikalleri temizlediği iddia edilmekte ve bu sayede RPE'yi oksidatif stresten koruduğu varsayılmaktadır. Bu sayede Bruch membranı, koroid ve dış retina korunmakta, KNV gelişimi

azalmaktadır (13). Ayrıca YBMD patolojisinde etkin rol oynayan genlerin ırklar arasındaki dağılımı farklı olmaktadır, bu da YBMD gelişimi ve prognozu açısından ırklar arasında farklılık göstermektedir. Yapılan bir çalışmada beyaz, siyah ve hispanik ırkta CFH Y402H CC geni homozigot görülme oranları karşılaştırılmış (14) ve dağılımın farklı olduğu görülmüş, buna dayanarak YBMD gelişim ve prognozunda ırkın etkin rol oynayabileceği öne sürülmüş. CFH Y402H CC hispanik olmayan beyazlarda genel populasyonun 7 katına kadar daha sık görülmüş. Ancak aynı ırk içerisinde bile genetik dağılımın farklı olması sebebiyle heterojen bireyler ve hastalığın sıklığında değişiklikler görülmekte. Bütün bu etkenler düşünüldüğünde patogenezinde birden çok etkenin bir araya gelerek hastalık oluşturduğu YBMD hastalığında sadece ırka göre belirgin fark hispanik olmayan beyazlarda denilmektedir.

Eğitim, gelir seviyesi, meslek grubu ve evli olma ile makülopatinin sıklığı ve evresi arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir (15). Tam aksini iddia eden çalışmalar (16) da mevcut olup düşük eğitim seviyesi (6 yıldan az eğitim) ile erken evre (hafif) YBMD insidansı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (OR 2.2). Düşük sosyoekonomik seviye ile kalp hastalıkları, inme, bazı kanser hastalıklarının sıklığının arttığı bilinmektedir (17), buna sebep olarak düşük sosyoekonomik duruma sahip olan bireylerdeki beslenme alışkanlıkları suçlanmaktadır. Daha çok yağlı ve mineralden fakir beslenme tarzı buna sebep olarak gösterilmektedir. Bu sebeple YBMD ile düşük sosyoekonomik durum arasında bir bağlantı olduğu düşünülmektedir. Ancak hastalığın daha çok gelişmiş ülkelerde görülmesi de sonuçları tartışmaya açık hale getirmektedir.

Sigara içmek bağımsız olarak YBMD için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (18) Yapılan bir başka çalışmada(19) sigarayı geçmişte içmiş olmak (en az 10 yıldır içmiyor) veya halen içiyor olmak yaş tip YBMD hastalığının daha erken yaşta (aktif içiciler; hiç içmeyenlerden 5.5 yıl önce, bırakmış olanlarda 4.4 yıl önce) ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Ayrıca aktif sigara içenlerde tedaviye yanıt (subretinal sıvının olmaması) hiç içmeyenlere oranla %50 oranında azalmaktadır. Hastaların ikinci gözlerinde hastalık olmaması durumunu da göze alırsak YBMD hastalarında ileri evre hastalık bile olsa sigaranın bırakılması önerilmektedir.

Alkol tüketimi YBMD gelişmesi için genel olarak artmış bir risk oluşturmamaktadır (20). Ancak yapılan bir meta analizde (21) yüksek miktarda alkol tüketimi (günlük

30g ve üzeri) ile YBMD gelişme riski 1 çalışmada OR 1.47 ile istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Aynı çalışmada yüksek miktarda alkol tüketimiyle erken evre YBMD %47 olarak bulunmuşken tüketilen alkol miktarının artırıldığı subgruplarda risk %67'ye çıkmaktadır. YBMD patogenezinde öne sürülen mavi ışığa bağlı retinal doymamış yağ asitlerinin foto oksidatif hasara uğramasına benzer bir şekilde yüksek miktar alkol tüketiminde de oksidatif stresi arttırmakta aynı zamanda antioksidan aktiviteyi de azaltmaktadır, bu sebeple alkole bağlı YBMD gelişebileceği öne sürülmektedir (22). Aynı çalışmada orta derece alkol tüketiminin YBMD hastalığında koruyucu olduğuna dair bir kanıt da bulunamamıştır. Farelerde yapılan bir çalışmada da alkole bağlı artmış damar oluşumu KNV için risk olabileceği düşünülmektedir (23). Alkolü kesin risk faktörü olarak tanımlayan bir çalışmada da erken evre YBMD OR 1.4, yumuşak druzen varlığı OR 1.3 artmış olarak bulunmuştur (24). Alkole bağlı istatistiksel olarak çoğu çalışmada artmış YBMD oranı tespit edilmese de sigara ve oksidatif stresin risk faktörü olarak tanımlandığı YBMD hastalarına sigarayla beraber alkolü de bırakmaları sekonder sebeplerle önerilebilir.

Yaşam tarzına ilişkin diğer risk faktörlerinin ise YBMD progresyonunda etkili olup olmadığı ise netlik kazanmamıştır. The Age Related Eye Disease Study (AREDS) isimli çalışma grubu antioksidan ve çinko gıda takviyesi kullanımının YBMD progresyonunu azalttığı ve görme kaybını azalttığını tespit etmişlerdir (25). Hipertansiyon ile YBMD sıklığı ve progresyonu arasında zayıf ilişki bulunmuştur, ancak ateroskleroz ile ileri evre YBMD sıklığının arttığı tespit edilmiştir (26). Hipertansiyonla ilgili yapılmış başka bir derleme çalışmasında YBMD ile ilişkisinin hayvan deneylerinde olduğunu ancak klinik anlamlı olmadığını ve çalışmaların bu tezi desteklemediği yönündedir, ancak hipertansiyona bağlı da görme kaybı olabileceği için YBMD hastalarında hipertansiyonun kontrol altında olmasını önermektedir (27). Kolesterol seviyesi ve YBMD arasında ise bir ilişki bulunamamıştır. Ancak başka bir çalışmada çelişkili bir sonuçla yüksek HDL-C seviyeleriyle ileri YBMD riskinde artış saptanmıştır (28). diyabet de benzer şekilde YBMD ile ilişkisiz bulunmuştur (29). Diyabetle ve YBMD ile ilgili yapılan bir meta analizde çalışmaların sonuçlarının çelişkili olduğu hem koruyucu olabileceği hem de risk faktörü olarak tanımlandığı ve YBMD ile diabetes arasında anlamlı ilişki saptanmadığı söylenmiştir (30). Yapılan bir çalışmada KAH ile YBMD arasında

anlamli bir iliski saptanmamistir, muhtemel sebep olarak da YBMD patofizyolojisinin net olarak aydinlatilamamasina baglanmistir (31). Geçmişteki yaşam tarzının da olası etkilerini araştıran bir araştırmada YBMD ve geçmişte yapılan egzersiz ve diyetin ileri yaşlarda hastalık insidansı bakılmış (32). Erkeklerde geçmişinde düzenli ve ağır spor haftada en az 1 gün yapanlarla yapmayanlar arasında tüm YBMD evrelerindeki hastalıkların görülme sıklığında anlamı bir fark izlenmemiş. Bayanlarda ise geçmişinde düzenli ve ağır spor yapanlarda sadece orta evre YBMD anlamli olarak düşük bulunmuştur. YBMD'nin kadınlarda daha sık olduğunu ele alınca hasta grubun çoğunluğunu oluşturan kısımda (bayanlarda) egzersizin koruyucu olduğu ve halk sağlığı açısından düzenli egzersizin önerilebileceği sonuç olarak çıkarılmaktadır. Patogeneğinde oksidatif stresin arttığı durumlar ve ileri yaş olan prostat kanserli olguların (22000 hasta) üzerinde yapılan bir çalışmada (33) hastalarda YBMD sıklığının normal popülasyona oranla 1.25 kat daha sık görüldüğü izlenmiş. Aynı çalışmada prostat kanserli olgularda androjen azaltıcı hormon tedavisi alan ve almayan olarak bölündüğünde tedavi alan grupta YBMD sıklığının daha az olduğu tespit edilmiş. Testosteron azalmasıyla insülin direncinin artması, metabolik sendromun gelişmesi, oksidatif stresin artması bilinmekteyken beklenenin aksine tedavi alıp testosteron seviyeleri daha düşük olan grupta YBMD sıklığının daha az olması şaşırtıcı bulunmuş. Bilimsel anlamda buna bir açıklama getirilememiş.

Şehir yaşamının da YBMD üzerinde etkisi oldukça sık çalışılan konulardan biridir. Yapılan bir çalışmada (34) 6617 kişi dahil edilmiş ve erken evre YBMD kırsal yaşamdaki insanlarda %21 oranında, şehirselle yaşamdaki insanlarda %16 oranında bulunmuş. Benzer şekilde ileri evre YBMD her iki grupta da %2 oranında bulunmuştur. Erken evre YBMD olgularında genellikle pigment değişikliği olmadan druzenler bulunmuş. Daha öncesinde yapılan çalışmalarda (35) druzenlere eşlik eden pigment değişiklikleri progresyon lehine değerlendirilmiş olduğundan çalışmada incelenen olgularda Hipo- ve hiperpigmentasyon her 2 grupta da benzer olarak %5 oranında bulunmuştur. Benzer başka bir çalışmada da kırsal yaşamda erken evre YBMD kentselle yaşamdakine göre OR 1.65 olarak daha yüksek bulunmuştur (36). Sebep olarak da çalışmanın yapıldığı bölgede (hindistan) kırsal yerlerde içme suyunda daha fazla nitrojenin bulunması suçlanmıştır. Sadece neovasküler form YBMD hastalarının incelendiği Polonya merkezli bir çalışmada (37) hastaların

çoğunluğunun kırsal olmayan bölgelerden geldiği gözlenmiş. Buna binaen şehir yaşamının ileri YBMD riskini arttırdığı ortaya sürülmüş ancak kırsal bölgedeki yaşayan insanların hastaneye ve sağlık hizmetlerine erişiminin daha kısıtlı olması, kişisel sağlığını korumalarının daha zor olması çalışmanın güvenilirliğini etkilemekte. Kısacası şehir yaşamıyla kırsal yaşamın karşılaştırılmasında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır.

AREDS ile tespit edilen antioksidan kullanımına ek olarak beslenme alışkanlıkları ve YBMD üzerine yapılan diğer çalışmalarda ilginç sonuçlar bulunmuştur. Haftalık en az 1 porsiyon balık tüketimiyle yaş tip YBMD gelişme ihtimali tüketmeyenlere oranla yarı yarıya daha az bulunmuştur (38). Besin alışkanlıklarıyla ilgili yapılan bir kohort çalışmasında (39) 58-69 yaş arası 6000 kişide haftada 4-6 porsiyon kırmızı et tüketenlerde ayda 3 veya daha az porsiyon tüketenlere oranla OD 1.35 olarak YBMD'nin tüm evreleri için artmış risk olarak bulunmuştur. Yumuşak druzen gelişmesinde de benzer şekilde ayda 2-4 porsiyon et tüketenlerde haftada 4-7 porsiyon kırmızı et tüketenlere göre OD 0.53 olarak daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada benzer oranlarda tavuk tüketimiyle ise erken YBMD için anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Yumuşak druzen ve et tüketiminin araştırıldığı başka bir çalışmada (40) ise daha az oranda kırmızı et tüketimiyle yumuşak druzenlerin sıklığının arttığı bildirilmiştir. Kırmızı et tüketiminin YBMD etkisinde besinin alındıktan sonra vücutta dönüştürüldüğü nitrozamin bileşikler, heme-demir birleşimi (41) ve ileri glikasyon son ürünlerinin kendi başlarına oldukça yüksek reaktif oksidatif hasar yapabilecek nitelikte olmaları suçlanmıştır. Fenton reaksiyonu ile serbest oksijen radikalleri oluşturmaktadır. YBMD'de RPE ve Bruch membranındaki demir konsantrasyonunun artmış olması da bunu destekler niteliktedir. Beyaz et ise vücutta daha az nitrozamin bileşik oluşturduğundan YBMD daha az sebep olması olağan bir sonuç olarak düşünülmüştür. Sigara ve YBMD ilişkisinde de benzer nitrozamin bileşikleri bulunduğu kırmızı et tüketimiyle YBMD arasındaki ilişkiyi doğrular niteliktedir. Ayrıca YBMD hastalığında druzen ve RPE içerisinde artmış glikasyon ürünlerinin bulunduğu bilinmektedir, bunun muhtemel VEGF salınmasını arttırdığı düşünülmektedir(42). Ancak muhtemelen hayat boyu diyetin kronik hastalıklar üzerinde birikimli etkisi daha geniş bir zaman aralığında gerçekleşeceğinden yapılan çalışmalarda yaşlı popülasyonun son birkaç yıl içerisindeki beslenme alışkanlıkları prognostik risk faktörü olarak

değerlendirilmesinde çalışmaların güvenilirliği azalmaktadır. Beslenme üzerine yapılan başka bir çalışmada (43) akdeniz tipi diyet ile YBMD arasındaki ilişki incelenmiş. Tanımlanan akdeniz tipi diyet taze meyve sebze, tam taneli tahıl ürünleri, kuruyemiş, baklagiller, kırmızı et ve alkolden oluşmakta. Toplam her grup için tüketim sıklığına bağlı bir puan almakta ve genel olarak diyetin uygunluğu kıyaslanmış. Diyete uyum ne kadar fazla ise 10 yıl boyunca incelenen hastalarda o derece daha az coğrafik atrofi ve neovasküler YBMD gelişme riskinde düşüş olduğu bulunmuş. Ayrıca diyet ile büyük druzen görülme sıklığı da ters orantılı bulunmuş. Bulgular orta ve ileri evre YBMD için akdeniz tipi diyetin koruyucu olduğu lehine bulunmuş. Aynı çalışmada akdeniz tipi diyeti olan kişilerde mikronutrisyon da alıma bakılmış ve alınan mikronutrisyon ile sonuçlar arasında bir fark izlenmemiş, bu da AREDS 1 veya 2 formül mikronutrisyonun benzer etkiye sahip olduğunu destekler niteliktedir. Ayrıca aynı çalışmada eş zamanlı multivitamin tedavi alanlarda sonuçların benzer olduğu bulunmuş. Akdeniz tipi diyetin koruyucu olduğu kişilerde CFH koruyucu geninin bulunması diyetin sadece bu alele sahip bireylerde işe yaradığı veya daha fazla işe yaradığı sonucunu akla getirmiştir. Ancak besinlerin kendi aralarında ve gastrointestinal sistem üzerinde olan etkileşimler tespiti yapılamadığından tam olarak hangisine bağlı ve ne şekilde etki ettiği söylenememektedir. Ayrıca besin YBMD ilişkisinde yapılan başka bir çalışmada (44) YBMD hastalarında ortalama daha az sebze tüketimi tespit edilmiştir. Ayrıca toplamda alınan antioksidan miktarı (özellikle vitamin A) da daha az bulunmuştur. Ancak aynı çalışmada balık tüketimiyle, lutein/zeaksantin alımıyla YBMD ilişkisiz bulunmuştur. Çalışmanın Kore ırkında yapılmış olması da beslenmenin ırklara göre farklı etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir. Çalışma daha önceki çalışmaları (45) desteklemekte ve taze meyve sebze tüketiminin YBMD gelişmesinde koruyucu olabileceği öne sürülmektedir.

Vitamin D'nin birçok çalışmada antienflamatuar etkinliğinin hem in vivo hem in vitro gösterilmiş (46), C-reaktif protein oluşumunu baskıladığı, yardımcı T hücrelerinde çoğalmayı engellediği ve baskılayıcı T hücrelerini aktive ettiği bulunmuş. Hatta in vitro tümör hücrelerinde vitamin D ilavesiyle üretilen VEGF miktarında azalma tespit edilmiş. Retinal hücre kültürleriyle ilgili yapılan bir çalışmada (47) retinal damarların endotelinde vitamin D'ye özgü reseptörler tespit edilmiş. YBMD hastalığının patogenezinde de inflamasyon ve inflamatuvar yolakların

etkinliği bilindiğinden YBMD ile vitamin D'nin ilişkisinin araştırıldığı çalışmada (48) yaş tip YBMD olguları ve normal kişilerde vitamin D seviyeleri ölçülmüş. Seçilen grupların homojen olması sebebiyle risk analizi daha güvenilir bulunmuş ve anlamlı olarak yaş tip YBMD olgularında daha düşük kan vitamin D seviyeleri tespit edilmiş. Vitamin D nin muhtemel koruyucu etkisinin olabileceği düşünülmüş. Daha önce yapılan kesitsel bir başka çalışmada (49) tüm YBMD hastaları ve sağlıklı kişilerin karşılaştırılmasında sadece erken evre YBMD olgularında daha düşük vitamin D seviyeleri bulunmuş ve bulgular YBMD başlangıcı açısından vitamin D nin muhtemel koruyuculuğu şeklinde yorumlanmış.

Multivitamin ve mikronutrisyon kullanımı ile ilgili 2017'de yapılmış bir derlemede toplamda 76000 kişinin incelendiği 5 randomize kontrollü çalışmanın sonuçları incelenmiş. 4-12 yıl takip süresi olan hastalarda AREDS formülasyonu, vitamin D, multivitamin kullanımları sorgulanmış ve bilinenin aksine YBMD hastalığının sıklığında farklılık izlenmemiş (50). Hatta aynı çalışmada hastalığın seyrini değiştirmedeği de söylenmekte. Kısacası YBMD ile ilgili bir çok tartışmalı bilgi mevcut.

Bazı çalışmalarda da druzen ve YBMD gelişmesinde inflamasyonun rolü olduğu düşünülmüş ve kompleman ilişkili genetik faktörler araştırılmış. Bu kapsamda CFH geninin Y402H kolunda ve kompleman 1-2-3'te artmış YBMD sıklığı tespit edilmiş (51). Genetiğin YBMD hastalığı üzerine etkisi ayrı bir başlık halinde özetlenmiştir.

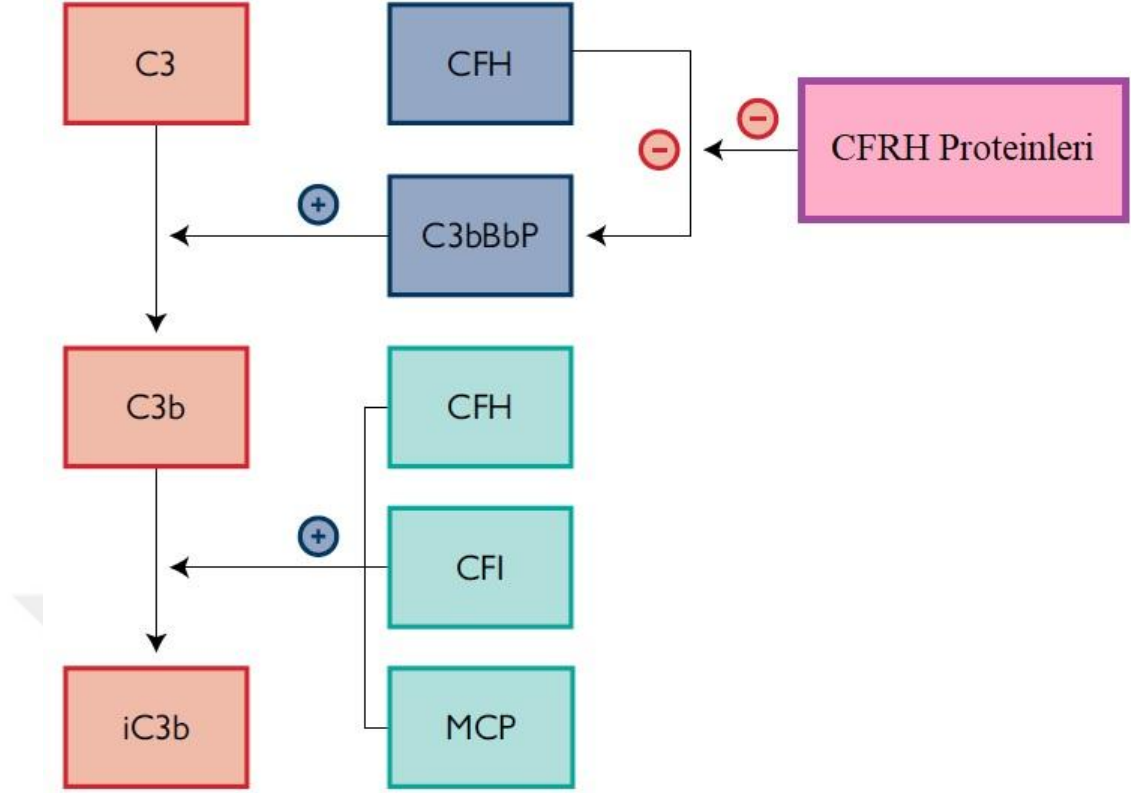
2.2 EPİDEMİYOLOJİ

YBMD hastalığı; 2015'te dünya çapında yasal körlüğün (iyi gören gözdeki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği Snellen <0,05) 4.sirasında ve kr olanların %5.8'ini oluşturmaktadır. , ileri görme kaybının (Snellen 0,33 - 0,05) ise 3.sirasındadır (%3). Bu da hastalığın dünya çapındaki önemini göstermektedir (52). Yapılan bir meta analizde (53) 45-85 yaş arasında erken ve geç dönem YBMD prevalansı toplamda %8.69 olarak bulunmuştur (%8.01 erken dönem, %0.37 geç dönem). Avrupa ırkında Erken evre YBMD Asya ırkına göre daha sık olarak bulunmuştur (%11.2 vs %6.8), ayrıca bütün YBMD tipleri Avrupa ırkında Asya ırkına göre daha sık olarak bulunmuştur (%12.3 vs %7.5). Afrika ırkında ise bütün YBMD tipleri Avrupa ırkında daha düşük bulunmuştur. YBMD prevalansı ve tipinde cinsiyetler arasında

anlamli fark bulunmamıştır. Geç dönem YBMD nin alt tipi olan coğrafik atrofi Avrupa ırkında (%1.11) diğeri ırklara göre (Afrika ırkı %0.14, Hispanik %0.16) göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak yaş tip YBMD etnik gruplar arasında anlamlı derecede farklı bulunmamıştır. Yaş ile YBMD arasında ilişki doğrusal olmayıp 75 yaş ve üzerinde bütün ırklarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hastalığın dünya çapında 2020’de yaklaşık 196 milyon insanı etkileyeceği tahmin ediliyor, veriler 2040’ta bu rakamın 288 milyona ulaşacağını göstermektedir. YBMD hastalığından 2040 yılında en çok etkilenmesi beklenen ırk ise 113 milyon hasta ile Asya ırkıdır, ikinci sırada 69 milyon hastayla Avrupa ırkı gelmektedir.

2.3 PATOFİZYOLOJİ

YBMD hastalığında birçok mekanizma öne sürülmüştür. Kesin sebebi net olarak aydınlatılamamışsa da bazı çalışmalarda (54) oksidatif stres, inflamatuvar hücre göçü, genetik mutasyonlar ve çevresel faktörlerle dış retinal katmanlar (yani fotoreseptör tabakası, retinal pigment epitel hücresi, Bruch membranı, koryokapillaris) tutulmakta ve görme kaybının esas sebebi olmaktadır. Altta yatan mekanizma kompleman yolağına bağlı olduğu düşünülmektedir bu sebeple retinal fonksiyon ve anatomi bozulmaktadır. Bu teori druzenlerin içeriğinde inflamatuvar faktörlerin bulunmasıyla ve kompleman faktör yolağında etkili genetik mutasyonların tespit edilmesiyle daha da önem kazanmıştır, bunlardan en önemlisi kompleman faktör H (CFH) olarak bulunmuştur (55).



Şekil 2.1: CFH geninin etki mekanizması (normal şartlarda)

CFH kompleman sistemine birkaç yerde etki eden en önemli inhibitör olarak bilinmektedir (Şekil 2.1). Öncelikle kompleman 3'ten kompleman 3a ve b (C3a/b) oluşumunu baskılamakta ve inflamatuvar cevabının opsonizasyon aşamasında baskılamaktadır. CFH aynı zamanda Faktör B oluşumunu da engelleyerek C3b den C3bB oluşumunu da kısıtlamaktadır. Ayrıca CFH C-reaktif proteine (CRP) de bağlanarak CRP ilişkili opsonizasyonu ve inflamatuvar cevabın oluşmasını baskılamaktadır (56). Genom ile yapılan çalışmalarda CFH geninde tek nükleotid polimorfizmi ile ARMD 1 bölümündeki ekzon 9 değişimi YBMD gelişimiyle kuvvetli ilişkili bulunmuştur (57). Bu polimorfizmle 402 nolu kodondaki histidin yerine tirozin gelmekte ve bu genin pozisyonu Y402H olmaktadır. Bu sebeple CFH geninde yapısal değişiklik gerçekleşmekte ve CRP ye bağlanma azalmaktadır. İnflamasyonun kontrolü azalmakta ve enflamatuvar proteinlerin etkinliği artmaktadır. Oluşan RPE hasarıyla lipofuksin gibi atıkların birikimi artmaktadır. Normal şartlarda RPE hücreleri tarafından ayrıştırılabilecek ve koryokapillerise iletilebilecek hücresel artık materyaller birikmeye başlar. RPE hasar artar, bu artıkların birikimiyle RPE altında druzen denen sarımsı materyaller görülmeye başlar. Bu birikim de aynı zamanda enflamasyonu tetiklemekte ve süreç hızlanmaktadır.

Seddon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CFH geninde tek histidin aleli değişimiyle YBMD başlangıç riski 2.5 kat artmakta olduğu tespit edilmiştir, hatta homozigot histidin değişiminde risk 6.35 kat artmaktadır (58). Çalışmada ayrıca homozigot ve heterozigot risk popülasyonları tahmin edilmiş ve bu analizi sonucu anlamlı bulunanlar bütün YBMD hastalarının %20-60 arasında olduğu tahmin edilmiştir.

Grassi ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada Y402H genetik riski olanlarda %17 ile %8.1 Hispanik ve Asyalı toplumlarda tahmini risk analizi yapılmıştır. Bu da Y402H ile YBMD arasındaki ilişkiyi güçlendirmektedir (59).

Yaş tip YBMD vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) de patofizyolojisinde önemli olduğu düşünülmekte ve bir çok tedavinin de temelini oluşturmaktadır. VEGF birçok gende kodlanmaktadır ve bu sebeple birçok izoformları bulunmaktadır, bunlardan anjiogenezis en etkili rol oynayan VEGF-A 165 olup birçok YBMD hastasında yüksek seviyelerde bulunmaktadır. Birçok farklı izoformu da fizyolojik olarak bulunmaktadır ancak YBMD açısından VEGF-A belirgin olarak daha fazla öneme sahiptir. VEGF kodlayan genlerdeki polimorfizmler ile YBMD riski daha yüksek bulunmuştur. YBMD risk aleli C özellikle tekli polimorfizm olarak tespit edilmiş olup homozigot ve heterozigot bireylerde YBMD riskini arttırmaktadır. Bu polimorfizmle anjiogenez ve vasküler çoğalma artmakta ve yaş tip YBMD'de önemli rol oynamaktadır (60).

RPE hasarına ek olarak YBMD'de koroidal dolaşımda bozulmaktadır (61). Eşlik eden koroidal incelmeye de bunu destekler niteliktedir. Muhtemel ateroskleroz benzeri bir mekanizmayla damar elastikiyeti ve geçirgenliği azalmakta ve koroidal damarlarda hidrostatik basınç artmaktadır. Tek başına bu bile RPE altında birikme ve eksüdasyona sebep olabilmektedir. Koroidal beslenme bozukluğu ve difüzyonla beslenen RPE de gelişen hipoksiye bağlı hasar şiddetlenmektedir. Yanıt olarak başta VEGF ve diğer proanjiojenik faktörlerin (TGF-B, FGF) salınımı artmakta damar geçirgenliği artmakta ve anatomisi bozulmuş Bruch membranı ve RPE altından neovaskülarizasyon başlamaktadır.

YBMD hastalığında özet olarak RPE altında lipid birikimi ile Bruch membranı kalınlaşması RPE'den koroide sıvı geçişini azaltmakta ve bu sebeple RPE altında sıvı birikimi olmaktadır. Bu alanları genişleyerek RPE dekolmanlarına sebep

olabilmektedir. Ayrıca RPE içerisinde lipofuscin birikimi RPE metabolizmasını bozarak fotoreseptörlerin artıklarının yeterince temizlenememesine sebep olmaktadır. Bu sebeple de druzenlerin olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak RPE ve fotoreseptör kaybı yaşanmaktadır.

2.4 KLİNİK ÖZELLİKLER

YBMD klinik olarak 2 ana gruba ayrılmaktadır; yaş ve kuru tip.

Kuru tip hastalık YBMD hastalarının %90'ını oluşturmaktadır. Bu grupta hastalık daha yavaş seyirli ancak zamanla ilerleyen görme kaybı izlenmektedir. Fundus muayenesinde retina altında sarı birikintiler (druzen) izlenmektedir, yer yer RPE atrofisi-hipo veya hiperpigmentasyonu da izlenmektedir. druzenler de kenarlarının düzgün sınırlı olup olmamasına göre sert (sınırları belirgin) veya yumuşak olarak ayrılmaktadır. druzenler zamanla büyüyüp daha büyük druzenlere ve bazen de druzenoid pigment epitel dekolmanlarına sebep olabilmektedir. Hastalığın en ileri formu olan coğrafik atrofide; RPE ve fotoreseptör kaybının olduğu atrofi alanları gelişmekte ve buna bağlı ciddi görme kaybı gelişmektedir. Coğrafik atrofi alanları zamanla genişleyebilir ve genellikle bilateral olma eğilimindedir, ayrıca hastaların diğer gözlerinde neovasküler YBMD daha yüksek oranda görülmektedir (62). Erken evrede hastalar genellikle asemptomatik olmaktadır ancak hastalığın ilerlemesiyle bulanık görme, çizgileri kırık görme, gece görmede bozulma, renkli görmede bozulma ve pozitif veya negatif skotomlar görülebilmektedir.

Yaş tip hastalıkta (neovasküler YBMD) Bruch membranındaki yapısal değişiklikler bütünlüğünü zamanla bozabilir. Anjiogenik büyüme faktörleri koryokapillaris tabakasından koroidal neovaskülarizasyon olarak da bilinen anormal damarlanmalara sebep olabilmektedir, bu damarlar Bruch membranını delerek RPE altına ulaşır ve RPE-fotoreseptör bütünlüğünü ve fonksiyonunu bozabilir. Bulunduğu bölgeye göre tip 1 KNVM (RPE altı) veya tip 2 (retina altı) olarak adlandırılmaktadır. Koroidal neovasküler membran gelişmekte ve hastalığın ana kaynağı olmaktadır. Koroidal akımdan beslenen bu damarlara bağlı subretinal-intraretinal-intravitreal kanama olabilmekte ve eşlik eden damarlardaki sızıntılarla hızla gelişen PED, RPE yırtıkları, diskiform fibrotik skar alanları oluşmakta ve ciddi görme kayıpları gelişmektedir. Tip 3 KNVM de tanımlanmış olup YBMD'de görülmeyen retinal kaynaklı bir

neovaskularizasyondur. Sebebi koryokapillaris olmayıp derin retinal kapillerlerden beslenmektedir. Retinal anjiomatöz proliferasyon (RAP) olarak da bilinmektedir (63).

Hastalık fundus muayenesine göre AREDS çalışmasında 4 evreye ayrılmıştır (64):

- **Evre 1 (hastalığın olmaması):** druzenin olmaması veya 5-15 küçük druzenin varlığı (çapları < 63 mikron)
- **Evre 2 (erken evre YBMD):** 15'ten fazla küçük druzenin olması veya 20'den az orta boy druzenin olması (63-125 mikron) coğrafik atrofi olmadan pigmentasyon anormalliklerinin olması. 5 yıl içinde %10 oranında orta evreye, %1.3 oranında ileri YBMD ye ilerleyebilir.
- **Evre 3 (orta evre YBMD):** en az 1 büyük druzenin olması (>125 mikron) veya 20 den fazla orta veya 65'ten fazla küçük druzenin olması veya santral olmayan coğrafik atrofinin olması. 5 yıl içinde ileri evre YBMD riski %18.
- **Evre 4 (ileri evre YBMD):** santral coğrafik atrofi veya neovasküler YBMD olması.

Hastalar tarafından özellikle yakın görmeye bozukluk, görmeye azalma, çatalı görme, cisimleri olduğundan daha küçük görme şeklinde tarif edebilmektedir.

Hastalıkta görülen ilk yapısal bulgu RPE altındaki birikimlere bağlı olan görünümüdür (Druzen, PED). RPE içerisinde başlayan bu birikim daha sonraları Bruch membranına doğru ilerler. İlk aşamada oftalmoskopik olarak görülmeyen bu birikimlere bazal laminar birikimler denmektedir (65). Birikim arttıkça fundus muayenesinde görülebilen druzenler oluşmaya başlar. YBMD nin kanıtı niteliğinde bulgu olup boyutlarına göre hastalığın prognozu ve ilerleme riski belirleme bilmektedir. Boyutlarına göre isimlendirme yapılmaktadır ve boyutları fundus muayenesiyle tahmini olarak belirlenmektedir. Optik disk üzerindeki bir retinal vein kalınlığı ortalama 125 mikrondur. Buna bağlı olarak nispi kıyasla druzen boyutları hakkında fikir sahibi olunabilir ve druzen isimlendirmesi yapılabilir. 63 mikron ve altındaki yani yarım ven kalınlığındaki sınırları belirgin sarı-beyaz lezyonlara sert druzen denmektedir. Genel olarak YBMD ileri hastalık risk faktörü olarak kabul edilmemektedirler. Daha büyük, sınırları belirsiz ve düzensiz, sarı gri renkteki lezyonlara ise yumuşak druzen denmektedir. Yumuşak druzenler ileri YBMD için

risk faktörü olup KNVM gelişiminde önemli rol almaktadırlar (66). druzenler üzerindeki RPE hasara uğrayınca da RPE atrofisi ile druzen de gerilemeye başlar ve daha beyaz görünür, sınırları belirsizleşir ve kalsifikasyon gösterir, bu çeşit druzenlere de kalsifiye druzen denmektedir.

Fundus muayenesinde kubbe şeklinde düzgün sınırlı yükselmeler pigment epitel dekolmanını düşündürmektedir. PED altında lipid birikimi, kanama KNV varlığını akla getirmektedir. Nadiren bu kanama retina altından vitre boşluğuna ulaşarak vitre içi kanamaya sebep olabilmektedir. 4 çeşit PED tanımlanmıştır, bunlar; seröz, fibrovasküler, druzenoid, hemorajik (67). Seröz PED düzgün yüzeyle, keskin kenarlı kubbe şeklinde RPE elevasyonu olarak tarif edilmektedir. Fundus muayenesinde retina altı sıvı etrafında kırmızimsı hale görülebilir. PED altında kan veya pigment veya çentikli görünüm PED altında olası KNVM'yi düşündürmektedir. Seröz PED'in aksine fibrovasküler PED varlığında RPE elevasyonu düzensiz sınırlı olmaktadır. druzenoid PED ise birleşmiş druzenlere bağlı RPE'nin kalkmasına verilen isimdir. Gerileme ihtimalleri yüksektir. Nadiren KNVM geliştirirler (68).

RPE atrofisi daha çok ileri evre YBMD görülen bir bulgu olup dış retina katmanlarında izole atrofi olarak kendini gösterir. Boyutu arttıkça lezyonlar birleşir ve coğrafik atrofiyi oluştururlar. Coğrafik atrofi geri dönüşümsüz ağır görme kaybıyla karakterizedir. Kuru tip YBMD nin son evresidir. Koryokapillaris dahil dış retina katmanlarında bozukluk mevcut olup OKT olmadan fundus muayenesi ile de sağlam retinadan keskin bir sınırla ayırt edilebilmektedir (69). CA bilateral olma eğilimindedir, bilateralite durumunda KNVM riski yılda %2, 4 yılda %11 olarak bulunmuştur (70).

Neovasküler YBMD yani yaş tip YBMD fundus muayenesinde KNVM bulguları ve PED varlığıyla tespit edilebilir. OKT bulgusunda ise KNVM'nin tipine göre retina katmanlarında ödem ve subretinal sıvı ile karakterizedir. Ani başlangıçlı ve metamorfopsi sık görülen bir şikayettir. En spesifik belirtisi metamorfopsi olup hastalar tarafından düzenli Amsler tablosunun izlemi erken tanı için önemlidir. Terminal dönemde ise diskiform skar bırakır ve geri dönüşümsüz ağır görme kaybına sebep olur.

2.5 GENETİK

YBMD birçok çevresel ve genetik risk faktörlerine sahip bir hastalıktır. Çevresel olarak en iyi bilinen risk faktörleri ileri yaş ve sigara iken değiştirilemez risk faktörleri tarama programları ve erken tanı için uyarıcı olmaktadır. Hastalığın genetik kısmı olduğuna 1.derece yakınlarında hastalığa sahip olanları yakınlarında %23.7 olarak yakınlarında bulunmayanlardan %11.6 olarak yüksek bulunması bir delildir (71). Monozigot ve heterozigot ikizlerde yapılan çalışmalarda erken ve ileri YBMD gelişme ihtimalleri sırasıyla %46 ve %71 olarak yüksek bulunmuştur, bu oranlar da genetik faktörlerin etkili olabileceği fikrini doğurmuştur (72).

YBMD genetiğine yönelik yapılan ilk çalışmalarda mendelyan diğer genetik yatkınlık oluşturan maküler hastalıklar ele alınmıştır (ör: Best, Stargardt, Sorsby distrofileri), ancak bu hastalıklarla ve genetikleriyle YBMD hastalığı arasında anlamlı sonuç bulunamamıştır (73). Diğer bir çalışmada YBMD hastalarının ailelerinin genetik bağlantı haritasında bazı genlerde artış olduğu izlenmiştir. Meta analizle bu genlerden en sık görülenleri kromozom 1q25-31 ve 10q26 olarak bulunmuştur .Bu genlerin önemi daha sonraki yapılan çalışmalarda bu genlerdeki özellikli bölgeleri tespit edilmiştir, bunlar kromozom 1'deki kompleman faktör H bölgesi ve kromozom 10'daki yaşa bağlı makülopati yatkınlık 2/HtrA serin peptidaz bölgesi (ARMS 2/HTRA1) olarak bulunmuştur (74). Teknolojik ilerlemelerle bireysel gen haritaları yerine tüm genom haritaları çıkarılmaya başlanmış bu sayede yapılan GWAS (Genome wide association studies) ile kromozom 1'deki CFH geninde ortak polimorfizmler sapanmıştır, bunlar Try402His veya Y402H'dir (75). Bu alelin bulunması heterozigotlarda 4.6 homozigotlarda 7.4 kat artmış YBMD insidansı ile ilişkili bulunmuştur (76). Birkaç çalışmada buna ek olarak kompleman ilişkili genlerden C2/CFB (77), C3 (78), C7 (79) CFI (80), SERPING (81) bulunmuştur. Kompleman sistemi 30'dan daha fazla dolaşımda bulunan proteinden oluşmakta ve doğal bağışıklık sistem için önem arz etmektedir. Kompleman sistemi aktifleştince ortaya çıkan membran parçalayıcı sistem (MAC) hücre zarının erimesi ve hücrenin ölmesine sebep olmaktadır. Vücutta bulunan kompleman sisteminin en büyük merkezi karaciğer olmasına rağmen retinal hücreler kendi komplemanlarını üretmektedirler (82) ve druzenlerin içinde komplemanları varlığı tespit edilmiştir (83). Sistemik dolaşımda artmış kompleman oranları YBMD hastalarında kontrol gruplarına göre tespit edilmiş (84) olup böbrek fonksiyonlarında bozulma ile seyreden sistemik kompleman sistemi bozukluğu ve glomerüler C3 birikmesi

olanlarda druzenler tespit edilmiştir (85). Ancak sistemik yerine lokal olarak artmış kompleman üretimi YBMD patogenezinde daha önemli görünmektedir (86). Genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde sigara ve oksidatif stres gibi çevresel faktörlerle kronik olarak artmış intraoküler kompleman ilişkili enflamasyon YBMD hastalığında izlenen ilerleyici retinal değişikliklere sebep olabilir. YBMD ilişkili genlerin fonksiyonları net bilinmese de C3 polimorfizminin sık gözlenmesi CFH ye daha az bağlanmaya (plazmadaki kompleman düzenleyicisi) ve alternatif kompleman yolunun daha aktif olmasına sebep olabilmektedir (87). Ayrıca CFH Y402H polimorfizminin fonksiyonel etkisi üzerine yapılan çalışmalarda CRP'ye bağlanmanın arttığı (88), Bruch membranındaki glikozaminoglikanlara bağlanmasının arttığı (89), malondialdehide bağlanmasının arttığı (90) ve çinkoya bağlanmasının arttığı (91) tespit edilmiştir. Bütün bu bulgular kompleman sistemi düzenleyici rolünü azalttığını düşündürmektedir. Azalmış kompleman sistemi düzenleyicisi de sistemin artmış aktivasyonu ile ilişkili olabileceğini ve MAC birikimiyle koroidal endotel hücre kaybı, koryokapillaristen atık maddelerin daha az temizlenmesi ve atık maddelerin birikmesi (druzen) olarak düşünülmektedir. Bu teoriyi destekler nitelikte bir bulgu da CFH Y402H homozigot genine sahip olanlarda daha ince koroid bulunması (92) ve MAC birikmesinin koryokapillariste artmış olarak bulunması gösterilmektedir (93). Kompleman sisteminde rol almayan genler de YBMD patogenezinde araştırılmıştır ve kromozom 10q26 ARMS 2/HTRA1 bölgesindeki alelin varlığı ile YBMD riski 5 katına (OR), popülasyona oranla risk %57'ye çıkmakta (94). YBMD genetiğiyle ilgili yapılmış en geniş kapsamlı seride HTRA1 bölgesinin değil ARMS 2 genetiğinin YBMD riskini arttırdığı saptanmıştır (95). Fonksiyonel etkisiyle ilgili YBMD patogenezinde daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Kompleman ile ilişkisi olmayan YBMD ile ilişkili bulunan diğer genler ise anjiogenezis ilişkili gen (TGFB1, VEGFA), hücre dışı kollajen matris ilişkili gen (COL10A1, COL8A1), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol ilişkili gen (APOE, CETP, LIPC) ve immun düzenleyici gen (PILRB) bulunmuştur (96).

2013'te yapılan YBMD Gen Birliği YBMD ile ilgili en büyük GWAS yayımlandı; 17000 YBMD hastası ve 60000 kontrol grubunun alındığı bu çalışmada 2.4 milyondan daha fazla tek nükleotid polimorfizmi saptanmıştır ancak bunlardan sadece 19 gen bölgesi YBMD genetiğiyle ilişkilendirilmiştir (97). Gen-çevresel

faktörler, gen-gen ilişkisi, epigenetik, hastalığın genetik geçişli olmaması gibi birçok teori ortaya atılmıştır (98). YBMD ve benzeri kompleks hastalıklardaki genetik araştırmalardaki ilgi, düşük frekanslı ve nadir ancak etki alanı geniş genlere doğru kaymıştır (99). Dahası YBMD hastalarının ailelerinde yapılan bir başka çalışmada bilinen genetik risk faktörlerinin yetersizliği ve muhtemel farklı genetik faktörlerin etkisinin olabileceğinden bahsedilmektedir (100).

Nadir değişken genlerin taşıyıcılarında taşıyıcı olmayanlara göre anlamlı farklı fenotipik özellikler saptanmıştır; daha erken YBMD gelişmesi, daha fazla druzen varlığı, druzenlerin daha fazla maküla dışında olması, kalsifik druzenlerin daha sık bulunması gibi (101). Ayrıca CFH, CFI, C9 ve C3 nadir değişken genlerin varlığı coğrafik atrofi hastalarında yaş tip YBMD hastalarından daha sık oranda saptanmıştır(102). İlginç olarak TIMP3 eksikliği mutasyonunda (C113G) daha erken yaşta (ortalama 65 yaş) hastalık gelişmesiyle ve daha sık bilateral KNV ile ilişkili bulunmuştur (103).

YBMD genetiğiyle ilgili bilgilerin artmasıyla genetik testlere ve bireysel risk analizlerine ilgi artmıştır. Yüksek riskli genetiğe sahip bireylerde risk faktörlerinin azaltılması ile hastalığı önleyici yaklaşımlar önem kazanmaktadır. Tek gen hastalıklarının aksine çoklu genetik ve çevresel faktörlere bağımlı YBMD hastalığında riskli genlere sahip bireyler çok hafif hasta hatta tamamen sağlıklı da olabilmektedir. Geliştirilen bazı risk analiz modellerinde riskli genlerin varlığıyla sadece çevresel faktörlerin varlığı benzer risk oranlarına sahip olarak bulunmuştur, bu da genetiğin YBMD hastalığındaki önemini daha geri plana atmaktadır (104). Hastalığın yaşla olan ilişkisini ve belirli yaşlarda olan sıklığının farklılığını dikkate alınca hastalığın (105) istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar klinikte bireysel risk analizinde kullanılamamaktadır, ayrıca bir popülasyonda genetik risk olarak bulunan sonuç başka bir popülasyonda anlamlı olmayabilmektedir (106). Bu sebeple riskli genetik olarak bulunan sonuçlar aynı etnik kökenli bireylerde risk analizi olarak değerlendirilebilmektedir. Ticari olarak bireysel risk analizi için genetik testler geliştirilmiş olsa da Amerikan Oftalmoloji Derneği'nin de önerisiyle genetiği ve sebebi net aydınlatılamamış YBMD gibi hastalıklarda genetik testin kullanımı önerilmemektedir (107). Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ise genetik test kullanımını genel kabul görmüş bir uygulama değildir, ancak yeni geliştirilen kompleman faktör D inhibitörü olan lampalizumab ile ilgili yapılmış faz 2

çalışmalarında coğrafik atrofi olan hastalarda 18 aylık takipte aylık intravitreal enjeksiyon olan hastalarda progresyonu yavaşlattığı gözlenmiş, bu etkinin ise sadece CFI riskli genetiğine sahip bireylerde gözlenmesi tedavinin çok küçük bir grupta etkili olabileceğini düşündürmüştür (108). Faz 3 çalışmaları devam eden ilacın ilk sonuçlarında genel hasta grubunda hiç bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir, genetik alt grupların da bulunduğu çalışmanın tamamının yayınlanması bazı karanlık noktalara yol gösterici olabilir (109). Hastalığın genetiğinin tedavi ve prognoz üzerindeki etkisi halen net aydınlatılamamıştır, daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (110).

2.6 TANI YÖNTEMLERİ

Ayrıntılı tam bir oftalmolojik muayene, fundus muayenesi ve anamnez ile çoğu olguda klinik tanı konabilmektedir. Tanıya yardımcı birçok görüntüleme yöntemi mevcuttur.

2.6.1. Fundus floresein anjiyografi (FFA):

YBMD tanısında altın standart tanı yöntemidir (111).

Kuru tip hastalıkta druzen içeriği hidrofobik veya hidrofilik olabilmektedir. Floresan boya hidrofilik olduğundan hidrofilik druzenleri iyi boyar ve geç fazlarda hiperfloresan olarak görülmektedir. Coğrafik atrofi ise altında RPE olmadığından koroidal beslenmeyi iyi gösterir ve pencere defekti olarak adlandırılmaktadır, düzgün sınırlı hiperfloresan alan olarak görünür.

Yaş tip hastalıkta ise FFA PED'in çeşidini belirlemede oldukça faydalıdır. Seröz PED erken dolum ve geç fazlara kadar hiperfloresan görünümündedir, sınırları belirgindir ve sızıntı izlenmez. Yoğun hiperfloresan görünüm floresein moleküllerinin geçirgenliği artmış Bruch membranından RPE altı boşluğa hızla geçişinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Fibrovasküler PED ise noktalı-granüler boyanma gösteren ve geç fazlarda kenarlarından sızıntılarla karakterize bir PED çeşididir. druzenoid PED ise tarak benzeri sınırları olan düzensiz yüzeyle boyanma gösteren ve geç fazlarda sızıntı izlenmeyen PED çeşididir. RPE altında hemoraji gelişirse koroidal floresanı baskılayıp karanlık görüntü verecektir ve hipofloresan görünecektir. KNVM ise FFA görünümüne göre klasik (tip 2) veya gizli (tip 1) KNVM olarak adlandırılmaktadır. Sızıntının başlangıç noktasının erken fazlarda

belirgin olduğu durumlarda klasik, belirlenmediği durumlarda ve orta ve geç fazlarda granüler hiperfloresan görünümde ise gizli (Fibrovasküler KNVM ve kaynağı belirlenemeyen geç faz sızıntı alanları) olarak isimlendirilmektedir. Daha öncelerden tedavinin şeklini belirleyen bu tanımlamalar günümüzde yeni gelişen tanı ve tedavi yöntemleriyle (OKT ve anti VEGF) eski önemini kaybetmiştir.

2.6.2. İndosiyanın yeşil anjiografi (ICGA):

Kuru tip hastalıkta sert druzenler çekimin başlamasından 2-3 dakika sonra boyanırlar ve geç fazlara kadar boyalı kalırlar. Yumuşak druzenler ise çekim boyunca ya hipofloresan kalırlar (etraflarından ince bir hiperfloresan hale ile) veya izo floresan kalırlar.

Yaş tip hastalıkta koroidal damarlardan gelişen KNV odakları koroid akımının daha iyi gösterildiği bu yöntemde daha iyi ayırt edilmektedir. Ayrıca çekimde kullanılan dalga boyunun daha yüksek olması sebebiyle doku penetrasyonu daha fazla olmakta ve kanama gibi ortam opasitelerinden daha az etkilenmektedir. PED ayırımında seröz ise tüm fazlarda hipofloresan görünüm mevcuttur. Hipofloresan alan içindeki hiperfloresan odak KNV gelişimini düşündürmektedir. Ayrıca PCV ve RAP gibi ayırıcı tanıya giren hastalıkların tanısında da oldukça yararlıdır. PCV’de karakteristik görüntü olarak Bruch membranı üzerinde RPE altındaki polipoid damarlar tespit edilebilmektedir. RAP hastalığında ise subretinal ve RPE altına boya kaçmamasıyla diğer KNVM’lerden ayırt edilebilir.

2.6.3. Fundus otofloresans (FAF):

Daha çok tanıya yardımcı teknik olarak kullanılmaktadır. Bu yöntem RPE fonksiyonunu gösteren girişimsel olmayan hızlı ve kolay bir yöntemdir. Coğrafik atrofi alanlarının tespitinde oldukça yararlıdır. RPE kaybıyla atrofi gelişen alan hipo otofloresan görünmektedir, atrofi alanının sınırı ise hafifçe hiperfloresan görünmektedir. Sınırdaki hiperfloresan görünüm progresyon lehine değerlendirilmektedir. Sert druzenler ise ortam otofloresansındaki değişime bağlı görülmeyebilir. Yumuşak druzende ise lezyon kenarlarında hafifçe artmış otofloresans görülmektedir. Yaş tip hastalıkta kullanımı sınırlıdır, ancak KNVM kenarlarında hiper otofloresans görülmektedir.

2.6.4. Optik koherens tomografi (OKT):

OKT yüksek çözünürlükte kesitsel görüntüler verebilen ve retina tabakalarına kadar ayırt edilebilen girişimsel olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Dokuya zararı olmayan 800 nm ve daha üzerindeki dalgalar gönderen ve geri yansıma özelliğine göre farklı ışıktaki gecikme zamanı ve şiddetindeki değişimi ölçerek kesitsel yüksek çözünürlükte görüntüler verebilmektedir. Retina tabakalarının yansıtıcılığının farklı olması sebebiyle doku biyopsisiyle benzer görüntü alınabilmektedir. Yeni gelişen OKT cihazlarıyla kesit çözünürlüğü 5 mikrona kadar düşmüştür (112).

Kuru tip hastalıkta druzenler nodüler RPE elevasyonları şeklinde görülmektedir. Druzenlerin boyutu ve alanı OKT ile ölçülebilmekte ve prognostik olarak değerlendirilebilmektedir. Subretinal druzenoid birikimler gerçek druzen olmayıp RPE üzerindeki tırtıklı görünüm yapan birikintilerdir. Coğrafik atrofi alanları ise eksternal limitan membran (ELM) yokluğu, fotoreseptörlerin iç dış segmentlerinin (İSOS) kaybı ve Bruch membran kompleks kaybı ile karakterize yamalı atrofi alanları şeklinde görülmektedir. RPE yokluğu sebebiyle koroidal sinyal artışı izlenmektedir. PED'ler ise RPE elevasyonu ve altındaki materyalin sinyal iletimine göre homojen hiperreflektif ise druzenoid PED, homojen hiporeflektif ise seröz PED, heterojen ise fibrovasküler PED olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca alttaki yapıların engellenmesine sebep olan hemorajik olgularda hemorajik PED denmektedir. Ayrıca ileri evre hastalıkta dış pleksiform tabakada bozulma ve dejenere olmuş fotoreseptörlerle oluşan görüntü YBMD gibi dejeneratif hastalıklar için tipik olup dış retinal tübülyasyon olarak ifade edilmektedir. Kenarları hiperreflektif ortası hiporeflektif yuvarlak oluşumlar fotoreseptörlerden oluştuğu düşünülmektedir (113).

Yaş tip hastalıkta KNV'nin tipi oldukça kolay ve noninvaziv olarak değerlendirilebilmektedir. Hiperreflektif alan ve sıvının RPE altında (tip 1) ve retina altında (tip 2) olup olmamasıyla tanı konabilmektedir. Retina içindeki lezyon ise tip 3 KNVM olarak tespit edilmektedir. FFA ile tanıya ek olarak kullanışlı ve hasta takibinde önemli bir yere sahiptir. Girişimsel olmaması, kolay çekilmesi ve yüksek tekrarlanabilirliği ile aktivasyon ve tedavi endikasyonlarında yol göstericidir (114). Sıvı ve PED'in varlığı, yüksekliği, genişliği gibi tedaviye yanıtın ve tekrar tedavi etmenin gerekliliğinde karar verici olmaktadır. OKT de sıvı görünümü hiporeflektif olmaktadır. PED ler de OKT ile ayırt edilebilmektedir. Seröz PED kubbe şeklinde

hiperreflektif RPE'nin hiperreflektif Bruch membranından yükselmesi olarak tanımlanmaktadır. PED içeriği sıvı olduğundan hiporeflektif görünmektedir. Bunun aksine fibrovasküler PED ise RPE altından fibrovasküler içeriğe sahip olduğundan hem hiperreflektif hem hiporeflektif görünüm içermektedir. Benzer şekilde druzenoid PED druzen içerdiğinden hiperreflektif görünmektedir. Hemorajik PED ise altında kalan alanda gölgenme artefaktı yaptığından Bruch membranı ve koroidal damarlar görünmez veya silik görünür, kanamanın varlığı OKT ışınlarının daha derine inmesine izin vermediğinden kaynaklanmaktadır. OKT de farklı prognostik işaretleri tanımlanmıştır dış retinal tübülyasyon ve hiperreflektif noktalar gibi (115). Dış retinal tübülyasyon kötü prognoz olarak değerlendirilmekte ve retinal fotoreseptörlerin dış segmentlerinden olduğu düşünülmektedir. Subretinal sıvıdan ayırt edilmeli ve gereksiz tedaviden kaçınılmalıdır. Hiperreflektif noktalar ise aktif KNV lehine bir bulgu olarak düşünülmüş ancak içeriği ve mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (116).

2.7 TEDAVİ

YBMD hastalığının yaş ve kuru formunun da kesin ve kalıcı tedavisi günümüzde mümkün değildir. Tedavide yer alan ilaçların amacı hastalığın seyrini yavaşlatmak ve görme kaybını azaltmak mümkünse görme keskinliğini arttırmaktır.

Kuru tip hastalıkta progresyonu önleyici azaltıcı koruyucu tedaviler tanımlanmıştır. Yaş tipe dönüşüm açısından düzenli ve yakın takibi önerilmektedir. Erken tip YBMD tedavi gerektiren bir durum değildir ve antioksidan, mineral, vitamin desteğinin progresyonu azalttığına dair bir kanıt yoktur (117). Ancak hastalar hastalığın ilerleyebileceği konusunda bilgilendirilmelidir. En az 1 gözünde orta ve ileri YBMD hastalığı olan hastalar ise AREDS önerisiyle vitamin, mineral ve antioksidan desteği başlanması gereken hastalardır (118). AREDS 1 önerisindeki formülasyon günlük 500 mg C vitamini, 400 IU E vitamini, 15 mg beta karoten, 80 mg çinko oksit, 2 mg okside bakır içermektedir. AREDS 2 ile bu formülasyonda 15 mg beta karoten yerine 10 mg lutein ve 2 mg zeaxanthin eklenmiştir. Beta karotenin aktif veya geçmiş sigara içenlerde artmış akciğer kanserine bağlı ölüm oranlarına sebep olmasıyla vazgeçilmiştir yerine gene bir A vitamini türevi olan retinada bulunan formu olan lutein ve zeaxanthin önerilmiştir.

Yaş tip hastalıkta ise birçok tedavi yöntemi tanımlanmıştır;

Laser fototerapi: Fovea dışı alanlarda lazerle ile yanık oluşturarak KNVM gelişimini yavaşlatmak/durdurmak hedeflenmiş. Tedavi sonrası ilgili bölgede skotom gelişmesi, yüksek nüks oranları ve iatrojenik fotoreseptör hasarı sebebiyle günümüzde pek kullanılmayan bir yöntem olarak kalmıştır (119).

Fotodinamik tedavi (PDT): 2000'lerde ortaya çıkan bu yöntemle KNVM gelişiminde daha az hasar veren bir yöntem olarak kabul görmüş ve uygulanmıştır. İntravenöz olarak verteporfin uygulamasından sonra 689 nm laser ile verteporfrin aktifleştirilerek lokal hasar oluşturmakta ve iatrojenik zararı küçültmektedir. Aktive olan verteporfin ile KNV trombozu gerçekleşebilmektedir. Laser fotokoagulasyona göre retinaya daha az hasar vermektedir. KNV hızı yavaşlarsa bile görsel sonuçlar genellikle kötü olmaktadır (120). Ayrıca PDT uygulaması vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımını arttırmaktadır bu da hastalığı kötü yönde etkilemektedir (121). Tedavi etkinliğini sık sık FFA ile değerlendirmek gerekmede ve nüks halinde tekrar tedavi gerektirmektedir. Eş zamanlı anti-VEGF enjeksiyonu ile tedaviye yanıt daha iyi olmakta ancak tek başına anti-VEGF enjeksiyonlarından büyük bir üstünlük sağlanamadığından (122) günümüzde polipoidal koroidal vaskülopati hariç kullanımı oldukça azalmıştır.

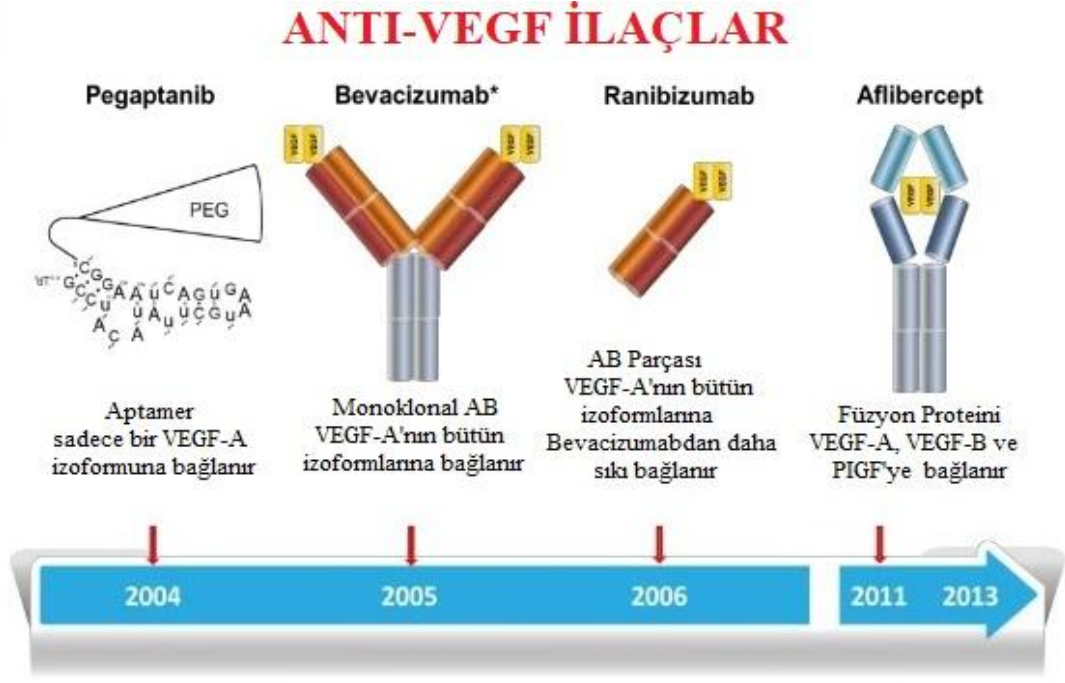
Cerrahi tedavi: Nadir kullanılan komplikasyon oranı yüksek olan yöntemlerdir. Çoğunlukla submaküler hemorajili YBMD hastalarında endikedir. İntravitreal doku plazminojen aktivatörü ve pnömatik yer değiştirme bu hastalarda faydalı bulunmuştur (123). KNVM'nin cerrahi olarak çıkarılması maküla translokasyonu uygulanan cerrahi yöntemler günümüzde kullanımı bırakılmış yöntemlerdir (124). Hastaların büyük bir çoğunluğu intravitreal anti-VEGF enjeksiyonundan fayda görmektedir.

Antianjiogenik tedavi: Yeni damar oluşumunu arttırıcı ve durdurucu faktörlerin varlığı bilinmektedir. Arttırıcı faktörler VEGF, fibroblast büyüme faktörü (FGF), transforming büyüme faktörü (TGF) alfa ve beta, angiopoietin 1-2 olarak sıralanabilir. Durdurucu faktörler de thrombospondin, angiostatin, endostatin ve pigment epitelinden kaynaklanan faktör olarak sıralanabilir. VEGF nin YBMD hastalığında KNV gelişimine büyük etkisi bulunduğu saptandıktan sonra tedavinin yönünü değiştirmiştir. VEGF ye bağlı damar geçirgenliğinde artış, yeni damar

oluşumu, lenfanjiogenesis, endotel hücrelerinin apoptosisinin engellenmesi ana etkileri olarak sıralanabilir. İnsanda 4 ana çeşit VEGF-A izoformu tespit edilmiştir: VEGF 121, VEGF 165, VEGF 189 ve VEGF 206'dır. VEGF 165 izoformu YBMD'de en etkin olan formudur. Birçok anti-VEGF tedavi ajanları KNVM gelişimini azaltıcı ve subretinal sıvının çekilmesini kolaylaştırıcı olarak geliştirilmiştir. Yaş tip YBMD hastalığının tedavisinde anti VEGF enjeksiyonları yeni bir çağ başlatmışlardır. Yapılan birçok klinik çalışmayla tedavinin ana bileşeni olmuşlardır. Amerikan Besin ve İlaç birliği (Food and Drug Administration FDA) tarafından ilk onaylanan anti-VEGF ilaç 2004'te pegaptanib olmuştur. Aslen bir RNA oligo nükleer bant olan pegaptanib aptamer özelliği sayesinde de VEGF-165 e bağlanmaktadır, yani VEGF'nin tüm izoformlarına bağlanmaz ve diğer VEGF'lerle kıyaslanınca etkisi daha düşük olarak bulunmuştur, günümüzde kullanılmamaktadır (125). Ranibizumab, bevacizumab ve aflibercept sonrasında geliştirilen anti-VEGF ilaçlar olarak pegaptanib yerini almıştır. Bevacizumab VEGF ye karşı üretilen bir monoklonal antikordur. Aslen metastatik kolon kanserinde kullanılmak için üretilmiş ve FDA onayı almıştır. Göz içine bevacizumab uygulaması yaygın kullanılan ancak onayı olmayan bir uygulamadır (126). VEGF-A'nın bütün izoformlarını bağlayarak etki gösterir. Aflibercept ve ranbizumaba göre sık kullanım sebebi fiyatının ucuzluğudur. CATT çalışmasında ranibizumab ile bevacizumabın göz içine bu amaçla kullanımı kıyaslanmış ve ranibizumab dan daha düşük etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (127). Ranibizumab ise gen iletim şekliyle (recombinant) insan antikor fragmanı (Fab) olarak üretilmiş VEGF ye bağlanan bir moleküldür. VEGF'nin bütün izoformlarına bağlanarak etki eder. MARINA, ANCHOR, PIER, EXCITE gibi çalışmalarda aylık enjeksiyon uygulanan hastalarda ETDRS harflerine göre harf kaybı yapmamakla beraber görme keskinliğini de kontrol grubunda tedavi almayanlara göre artırdığı tespit edilmiştir (128) (129) (141). Aylık tedavi protokollerine alternatif olarak geliştirilen gerektiğe enjeksiyon (PRN) veya tedavi et ve uzat tedavi protokolleri de hastaların tercihine sunulmuştur. Bu gibi tedavi protokolleriyle aylık enjeksiyonlarla makuladaki sıvı çekilenene kadar devam edilmektedir, yani yükleme dozu tamamlanmaktadır. PRN yönteminde hasta her ay kontrole gelir, hastalıkta aktivasyon (OKT SMK 100 mikron ve üzerinde artış, subretinal-intraretinal sıvı, FFA'da sızıntı olması, fundus muayenesinde hemoraji tespit edilmesi veya görme keskinliğinde 5 harf ve üzeri kaybolması) olmasıyla

tedavi tekrar başlatılmaktadır. Bu sayede hasta başına yapılan enjeksiyon sayısı ve maliyet önemli ölçüde azaltılmaktadır. Tedavi et ve uzat yönteminde ise makulada sıvı çekilene kadar aylık enjeksiyon uygulanmakta sıvı çekildikten sonra sıvı tekrarlamazsa bile süre 2 hafta uzatılarak tekrar enjeksiyon önerilmektedir, benzer şekilde sıvı tekrarlırsa aralık 2 hafta kısaltılarak tekrar enjeksiyon önerilmektedir. Kontrol aralığı 3-4 ayı geçmemekte ve düzenli enjeksiyon olmaktadır. Sonuç olarak hastaya en uygun kontrol aralığı tespit edilmeye çalışılmaktadır. Bu sayede hastaneye başvuru sayısı da azaltılmaya çalışılmıştır (130). Aslında her ay enjeksiyon diğer tedavi rejimlerinden daha başarılı bulunmuştur. PIER (141) çalışmasında ranibizumab etken maddesinin aylık ve 3 er aylık enjeksiyonu karşılaştırılmış ve aylık tedavinin daha etkili olduğu bulunmuştur. Maliyete ek olarak gelişebilecek komplikasyonları da düşününce aralığın azaltıldığı tedavi rejimleri tercih edilmektedir. Ayrıca başka bir çalışmada da sık enjeksiyon yapılmasına coğrafik atrofi sıklığında artış tespit edilmiştir (131). Aflibersept ise VEGF tuzağı olarak bilinmektedir, çünkü VEGF reseptörlerine ve plasental büyüme faktörüne de etki etmektedir. VEGFR1-2 ligand bağlanan parçalarından oluşan bir proteindir. Bu sayede immunoglobulin G (İgG)'nin sabit parçasına (Fc) bağlanarak etki etmektedir. Fc parçası sayesinde ranibizumaba göre de daha uzun ömürlüdür (132). Retinal doku geçirgenliği yüksek olması ve VEGF ye ek olarak PGF'ye bağlanması artmış etki sağlamaktadır. Ayrıca VEGF-A'ya 100 kat daha yüksek bağlanma afinitesi vardır. VIEW 1-2 çalışmalarında görme kazanımında ve tedavi sonucunda görsel prognoza etkisinin ranibizumab dan daha düşük olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca daha yüksek dozda 2 ayda 1 aflibercept enjeksiyonunun aylık dozda ranibizumab enjeksiyonuna benzer etkisi olduğu saptanmıştır (133). Geliştirilen tedavi protokollerinden aslında hiç birisi aylık enjeksiyon uygulaması kadar başarı gösterememiştir. Ancak maliyetleri ve gelişebilecek komplikasyonları göz önüne alındığında aylık enjeksiyon makul bir seçenek olarak görülmemektedir. Kişiselleştirilmiş tedavi birçok hekim ve hasta tarafından tercih edilmektedir. İntravitreal enjeksiyonlar lazer ve cerrahi gibi diğer YBMD tedavi yöntemlerinin kullanımını oldukça sınırlandırmıştır. Kendine has yan etkileri bulunmakla beraber çoğunlukla enjeksiyona bağlı hafif yan etki sayılan subkonjonktival hemoraji bildirilmiştir. Daha ciddi yan etkiler nadir de olsa vitre içi hemoraji, endoftalmi ve retina dekolmanı gelişebilmektedir. Sistemik yan etkileri konusundan çelişkili yayınlar olup kalp krizi ve serebrovasküler olay

insidansına etkisi araştırılmaktadır. Retinal doku geçirgenliği lokal faktörlerden (epiretinal membran gibi) etkilenmektedir. Posterior hiyalodin ayrıştırılması cerrahisiyle doku geçirgenliği bu ilaçlara karşı arttırılabilmektedir. İlaçların etki mekanizması kısaca Şekil 2.2’de özetlenmiştir.



Şekil 2.2: Anti VEGF ilaçların bulunma zamanları ve etki mekanizmaları

Radyoterapi: YBMD hastalığında denenmiş ancak bir fayda görülmediği için terk edilmiştir (134).

Bütün tedavi yöntemlerine rağmen hastalardan resmi körlüğe ilerleyen bir kesim olmaktadır. Bu gibi durumlarda az görme rehabilitasyonu oldukça faydalıdır.

2.8 AYIRICI TANI

Retiküler psödodruzenler druzenden ayırt edilmelidir. OKT görüntüsünde birikimlerin RPE nin üstünde ve retinanın altında olmasıyla ayırt edilebilir.

Kuru tip YBMD hastalarının fundus görüntüsü Best vitelliform maküler distrofi ve ilaca bağlı retinal toksisite hastalarının fundus görüntüleri ile bazen karışabilmektedir. Best vitelliform distrofide birikimler retina altında sarımsı görünümde olmaktadır. İlaça bağlı toksisite olgularında ise (hidroksiklorokin, deferoksamin, sisplatin) RPE’de pigment değişikliklerine sebep olabilmekte ve

fundus görüntüsü benzemektedir, ayırt etmek için OKT ile druzenlerin yokluğu ve hikayede kullanımı faydalı olabilir.

Yaş tip YBMD hastalığı retinal anjiomatöz proliferasyondan (RAP) ve polipoidal koroidal vaskülopatiden (PCV) ayırt edilmelidir. Aynı zamanda tip 3 KNVM olarak da geçen RAP hastalığında neovaskülarizasyon retinadan başlayıp koroide doğru uzanım göstermektedir. FFA da erken fazlarda bilinen KNVM etrafında artmış ve koroide dik uzanan retinal dolum retina koroidal anastomoz olarak değerlendirilmekte ve RAP'yi düşündürmektedir (135). RAP hastalığı YBMD ye oranla daha kötü tedavi yanıtı ve daha kötü prognoza sahiptir. PCV'de ise fundus muayenesinde subretinal sıvı veya hemoraji etrafında turuncumsu nodüler görünüm ipucu vermektedir. Aynı zamanda OKT görüntülerinde koroid kalınlığının artması ve koroidal damarların genişlemiş olması da beklenen bir durumdur. YBMD de ise koroid kalınlığı beklenenden az olmaktadır. Kesin tanısı ICGA ile poliplerin gösterilmesiyle olmaktadır. Tedavide ise PDT önerilmektedir, anti-VEGF enjeksiyonlara genellikle dirençlidir (136).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Retina Biriminden en az 1 gözünde yaş tip YBMD hastalığı sebebiyle takipli hastaların dosyaları retrospektif taranarak incelendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 50 yaş ve üzeri olmak,
- Tek taraflı veya çift taraflı OKT ve FFA ile kanıtlanmış yaş tip YBMD hastalığı olması,
- Hastane takip ve tedavilerine en az 1 yıl düzenli gelmiş olması,

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- YBMD dışı göz hastalığı olan hastalar,
- Eşlik eden +/- 6 dioptriden fazla kırma kusuru olması,
- Katarakt harici göz ameliyatı olması,
- Göze YAG laser kapsülotomi hariç herhangi bir laser tedavisi uygulanmış hastalar,
- Eşlik eden herhangi bir ciddi sistemik hastalık olması

Kriterlere uygun olan hastaların dosyaları incelendi. Dahil edilen hastalarda prognostik faktörlerin varlığının hastalığın başlangıç yaşına, intravitreal enjeksiyon sayısına ve görme keskinliğindeki değişime etkisi incelendi. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olup hastalara intravitreal enjeksiyonlar öncesinde bilgiler verildi ve hastaların onamları alındı.

Hastaların her muayenede ETDRS Sloan harfleri (Şekil 3.1) ile 4 metreden EİDGK alındı ve harf cinsinden not edildi, %1 siklopentolat ve %1 tropikamid damla sonrası

hastaların ayrıntılı oftalmolojik muayenesi yapıldı. Heidelberg Spectralis OKT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) ile maküler OKT görüntülemeleri yapıldı. OKT değerlendirmesi retina uzmanı (V.A.) tarafından yapıldı. Başlangıçta yaş tip YBMD tanısı konulduğu aşamada ve sonrasında hastalık progresyonu açısından gereken durumlarda FFA çekildi.



Şekil 3.1: ETDRS Sloan harf eşeli

Yeni tanı yaş tip YBMD tanısı konan hastalarda ilk 3 ay 3 doz yükleme şeklinde intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapıldı (bevacizumab/ranibizumab/aflibercept). Her kontrol muayenesinde OKT değerlendirilmesi yapıldı. Devam eden aylık takiplerde OKT de aktivasyon görülmesi (subretinal sıvı veya intraretinal sıvı/kist görülmesi), FFA da sızıntı tespit edilmesi, fundus muayenesinde makulada yeni gelişen kanama tespit edilmesi veya EİDGK de bir önceki kontrolüne göre ETDRS görme eşelinde 1 sıra ve üzeri harf kaybı olması durumu tekrar tedavi kriteri olarak

kabul edildi ve tekrar enjeksiyon uygulandı. Hastalarda tedavi kararı ve rejimi klinik ile beraber değerlendirilerek yapıldı. Gerekli görüldüğünde intravitreal enjeksiyon tedavisinde uygulanan anti -VEGF ilaç değişimi gerçekleştirildi. Bütün intravitreal enjeksiyonlar yarı steril lokal cerrahi ameliyathane ortamında, topikal anestezi ile (proparakain hidroklorid,Alcaine), konjonktivaya %5 povidon iyot antisepsi profilaksisi sağlanarak yapıldı. İV-Ranibizumab (0,5mg/0,05ml), İV-Aflibercept (2mg/0,05ml) veya İV-Bevacizumab (1,25mg/0,05ml) limbusun 3,5 mm (psödo fakik olgularda) - 4 mm (fakik olgularda) gerisinden vitre içine enjekte edildi. İntravitreal enjeksiyon sonrası ilk gün uyanıkken her saat başı sonraki günlerde toplam 1 hafta günde 5 kez olmak üzere moksifloksasin göz damlası konjonktival keseye uygulandı. İntravitreal enjeksiyon sonrası hastalarda oküler ve sistemik ciddi yan etki izlenmedi. Hastaların daha az görme keskinliğine sahip gözleri ve daha çok enjeksiyon olan gözleri çalışma gözü olarak alınmıştır. 2. gözünde de yaş tip YBMD hastalığı olan hastalarda 2.gözleri diğer göz olarak dahil edilmiş ve çalışma gözü olarak sayılmamıştır.

Hastaların yaş tip YBMD başlangıç yaşları tespit edildi. Hastaların 1. ve 2. yıllarında gözlerine yapılan toplam enjeksiyon sayıları not edildi. Hastaların başlangıç ile 1. ve 2. yıllarındaki EİDGK ve görme keskinliklerindeki değişim incelendi. Hastalardan onam alınarak boy ve kiloları, ömürlerinin çoğunun geçtiği şehir bilgisi, aktif veya geçmişte çoğunlukla yaptıkları meslekleri, eğitim durumları, aile hikayesinde YBMD olup olmadığı, egzersiz alışkanlıkları, mikronutrisyon ve multivitamin kullanımları, aktif veya geçmişte sigara ve alkol kullanımları, beslenme alışkanlıkları (balık, meyve, turunçgiller, yeşil sebze, et tüketimleri ve sıklıkları), sistemik hastalıkları (diabetes mellitus, hipertansiyon, romatolojik hastalık varlığı, kronik kalp hastalığı, erkeklerde benign prostat hiperplazisi) ve sistemik ilaç kullanımları (bayanlarda hormon replasman tedavisi, kolesterol tedavisi alıyor olmak, herhangi bir psikiyatrik hastalık için tedavi alıyor olmak) sorgulandı. Alınan bu bilgiler doğrultusunda hastalara yapılan enjeksiyon sayıları ve EİDGK seviyelerindeki değişim arasındaki ilişki araştırıldı.

İstatistiksel analiz Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 22.0 software programı ile yapıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Başlangıç zamanı, 1.yıl sonundaki ve 2. yıl sonundaki EİDGK parametrelerinin karşılaştırılmasında eşleştirilmiş gruplarda t testi kullanıldı. Verilerin dağılımı

Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Gruplar arasındaki farkların değerlendirilmesinde Student's t testi ve Mann Whitney-U testi kullanıldı. Gruplar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi kare testi ve Fisher testleri kullanıldı.



BULGULAR

Çalışmamıza 45'i erkek (%38), 74'ü kadın (%62) 119 hastanın 119 gözü dahil edilmiştir. Bilateral hastalığı olanlarda hastaların daha az gören ve daha çok enjeksiyon olan gözleri çalışma gözü olarak alınıp diğer gözleri çalışma dışı diğer göz olarak tanımlanmıştır. Hastaların ortalama yaşı 72,25 idi, 52'si (%43) 70 yaş ve altı ve 67'si (%57) 70 üstü yaşta idi. Hastalarımızın eğitim durumları 11 hasta (%9) okur yazar değil idi, 61 hasta (%51) ilkokul mezunuydu, 25 hasta (%21) lise mezunuydu ve 22 hasta (%19) üniversite mezunu idi. Aile öyküsünde ise 79 hastada (%66) aile öyküsünde YBMD yoktu, 37 hastada (%31) 1.derece yakın akrabalarında YBMD öyküsü vardı ve 3 hastada (%3) 2.derece akrabalarında hastalık öyküsü vardı. Hastaların VKİ ortalama 27,4 idi, ayrıca 42 hastada (%35) 25 ve altında, 53 hastada (%45) 25 ile 30 arasında, 24 hastada (%20) 30 üzerindedir. Hastaların 103'ü (%87) ömürlerinin çoğunu İstanbul'da geçirmiş, 12'si (%10) İstanbul harici bir büyük şehirde geçirmiş, 4'ü (%3) ise köyde geçirmiş. Meslek sorgulamasında hastaların 59'u (%50) hizmet sektöründe, 46'sı (%39) ev hanımı, 14'ü (%12) üretim sektöründe olarak bulundu. Hastalarımızın 82 si (%69) haftada en az 1 kez düzenli egzersiz yapmaktaydı, 37'si (%31) ise düzenli bir aktivite içinde bulunmamaktaydı. Hastaların sosyodemografik özellikleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

	Sayı (%yüzde)
Cinsiyet: Erkek	45 (%38)
Kadın	74 (%62)
Yaş: 70 yaş ve altı	52 (%43)
70 yaş üstü	67 (%57)
Ömrünün geçtiği yer: Şehir	115(%97)
Köy	4(%3)

	Sayı (%yüzde)
VKİ: <25	42 (%35)
25-30	53 (%45)
>30	24 (%20)
Eğitim Durumu: Okur yazar değil	11 (%9)
İlkokul mezunu	61 (%51)
Lise mezunu	25 (%21)
Üniversite mezunu	22 (%19)
Aile Hikayesi: Olmayan	79 (%66)
1.Derece akrabasında	37 (%31)
2.Derece akrabasında	3 (%3)
Meslek: Hizmet Sektörü	59 (%50)
Ev hanımı	46 (%39)
Üretim sektörü	14 (%12)
Egzersiz: En az haftada 1 düzenli yapmakta	82 (%69)
Düzenli egzersiz yapmıyor	37 (%31)

Yaş

Hastalarımızın 52'si (%43) 70 yaş ve altında, 67'si (%57) 71 yaş ve üstünde idi. Ortalama yaş 72.25 idi. Farklı yaş grupları arasında yapılan incelemelerde 1.yılda yapılan enjeksiyon sayısı 70 yaş ve altı olan grupta ortalama 5.67, 71 yaş ve üstü olan grupta ise 5.24 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.202$). Benzer olarak hastalara 2 yılda yapılan toplam enjeksiyon sayıları karşılaştırıldığında daha genç olan grupta ortalama 6.20 enjeksiyon iken daha yaşlı grupta ise 6.42 enjeksiyon olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.109$). Hastaların başlangıç EİDGK ETDRS, 1.yıl sonundaki ve 2.yıl sonundaki değerleri karşılaştırıldığında sırasıyla başlangıçta ortalama 29.52 ve 27.61 harf, 1.yıl sonunda ortalama 33.17 ve 25.82 harf, 2.yıl sonunda 29.24 ve 27.11 harf olarak bulundu. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamsızdı (sırasıyla $p=0.642$, 0.054, 0.644). Hastaların görme keskinliğindeki değişim 1.yıl sonunda daha genç olan grupta ortalama 3.65 harf kazanç iken daha yaşlı olan grupta ise 1.79 harf kayıp olarak izlendi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.12$). Hastaların 2.yıldaki EİDGK başlangıç seviyelerine göre farkı incelendiğinde sırasıyla daha genç grupta ortalama 0.36 harf kayıp iken diğer grupta ortalama 0.26 harf kayıp olarak izlendi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.647$). Hastaların bilgileri kısaca tabloda özetlenmiştir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Yaş

	<70 (n:52)	≥70 (n:67)	p
1.yıl enj sayısı±SOH	5.67±0.25	5.24±0.21	0.202**
2.yıl enj sayısı±SOH	6.20±0.45	6.42±0.47	0.109*
Başlangıç EİDGK(ETDRS)±SOH	29.52±2.43	27.61±2.12	0.642**
1.yıl EİDGK±SOH	33.17±2.03	25.82±2.21	0.054**
2.yıl EİDGK±SOH	29.24±2.66	27.11±2.50	0.644**
1.yıldaki GK değişim±SOH	3.65±2.35	-1,79±1.77	0.120**
2.yıldaki GK değişim±SOH	-0.36±2.47	-0,26±2.03	0.647**

*t-testi, ** Mann Whitney U testi, EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SOH: Standart Ortalama Hata

Cinsiyet

Hastalarımızın 45'i erkek (%38), 74'ü kadındı (%62). Farklı cinsiyetler arasında yapılan incelemelerde hastalığın başlangıç yaşı erkeklerde 72.82 iken kadınlarda 71.89 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.336). 1.yılda yapılan enjeksiyon sayısı erkeklerde ortalama 5.62, bayanlarda ise 5.31 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.445). Benzer olarak hastalara 2 yılda yapılan toplam enjeksiyon sayıları karşılaştırıldığında erkeklerde ortalama 8.85 enjeksiyon iken kadınlarda 8.75 enjeksiyon olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (0.846). Hastaların başlangıç EİDGK ETDRS, 1.yıl sonundaki ve 2.yıl sonundaki değerleri karşılaştırıldığında erkek kadın sırasıyla başlangıçta ortalama 29.11 ve 28.04 harf, 1.yıl sonunda 28 ve 29.66 harf, 2.yıl sonunda 25.50 ve 30.12 harf olarak bulundu. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamsızdı (Başlangıç için p=0.467, 1.yılda p=0.55, 2.yılda p=0.076). Hastaların görme keskinliğindeki değişim 1.yıl sonunda erkeklerde ortalama 1 harf kayıp iken kadınlarda 1.62 harf kazanç olarak izlendi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.363). Hastaların 2.yıldaki EİDGK başlangıç seviyelerine göre farkı incelendiğinde erkeklerde 3.87 harf kayıp iken kadınlarda 2.77 harf kazanç olarak izlendi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.038). Hastaların bilgileri kısaca tabloda özetlenmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Cinsiyet

	Erkek (n:45)	Kadın (n:74)	p
Başlangıç Yaşı±SOH	72.82±1.13	71.89±0.91	0.336**
1.yıl enj sayısı±SOH	5.62±0.28	5.31±0.19	0.445**
2.yıl enj sayısı±SOH	8.85±0.39	8.75±0.33	0.846**
Başlangıç EİDGK(ETDRS)±SOH	29.11±2.9	28.04±1.87	0.467**
1.yıl EİDGK±SOH	28±2.49	29.66±2	0.550**
2.yıl EİDGK±SOH	24.5±2.87	30.31±2.32	0.076**
1.yıldaki GK değişim±SOH	-1.11±2.56	1.62±1.74	0.363*
2.yıldaki GK değişim±SOH	-3.87±2.34	2.77±2.03	0.038*

**t*-testi, ** *Mann Whitney U* testi, EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SOH: Standart Ortalama Hata

Aile Hikayesi

Hastalarımızın aile hikayesinde YBMD olma verileri incelendiğinde 79 kişide (%66) 1. veya 2. derece aile hikayelerinde bilinen YBMD yokken, 37 kişide (%31) 1. derece akrabalarında, 3 kişide (%3) ise 2.derece akrabalarında YBMD öyküsü bulunmaktaydı. 2.derece akrabalarında YBMD öyküsü sıklığı oldukça düşük bulunduğundan ver istatistiksel olarak yetersiz bulunduğundan hastalar aile hikayesi olan ve olmayan şeklinde istatistiksel olarak değerlendirildi. Aile hikayesinin olup olmaması durumuna göre hastaların verileri incelendiğinde aile hikayesi olmayan grupta hastalığın başlangıç yaşı ortalama 71.91 iken, aile hikayesi olan grupta ise 72.92 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.619$). 1.yılda yapılan enjeksiyon sayısı 1.grupta ortalama 5.23, 2.grupta 5.84 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.051$). Benzer olarak hastalara 2 yılda yapılan toplam enjeksiyon sayıları karşılaştırıldığında 1.grupta 8.45, 2.grupta 9.52 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.057$). Hastaların başlangıç EİDGK ETDRS, 1.yıl sonundaki ve 2.yıl sonundaki değerleri karşılaştırıldığında sırasıyla başlangıçta ortalama 27.84, 29.32 harf, 1.yıl sonunda ortalama 29.18, 27.70 harf; 2.yıl sonunda 29.74, 26.95, 29.52 harf olarak bulundu. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamsızdı (sırasıyla $p=0.456$, 0.469 , 0.449). Hastaların görme keskinliğindeki değişim 1.yıl sonunda 1.grupta ortalama 1.32 harf kazanç iken, 2.grupta 1.62 kayıp olarak izlendi ve aralarındaki fark istatistiksel

olarak anlamsızdı ($p=0.246$). Hastaların 2.yıldaki EİDGK başlangıç seviyelerine göre farkı incelendiğinde sırasıyla 1.grupta 0.57 harf kayıp, 2.grupta 1.45 harf kazanç olarak izlendi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.555$). Hastaların bilgileri kısaca tabloda özetlenmiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Aile Öyküsü

	Yok (n:79)	Var (n:40)	2.Derece (n:3)	P
Başlangıç Yaşı±SOH	71.91±0.8	72.92±1.48	72.67.3.38	0.619**
1.yıl enj sayısı±SOH	5.23±0.19	5.84±0.31	5.67±0.67	0.051**
2.yıl enj sayısı±SOH	8.45±0.30	9.52±0.50	9.00±1.53	0.057*
Başlangıç EİDGK(ETDRS)±SOH	27.84±1.91	29.32±3.11	33.33±6.00	0.456**
1.yıl EİDGK±SOH	29.18±1.96	27.70±2.70	41.67±6.00	0.469**
2.yıl EİDGK±SOH	26.95±2.30	29.52±3.20	38.33±4.40	0.449**
1.yıldaki GK değişim±SOH	1.32±1.85	-1.62±2.38	8.33±8.33	0.246**
2.yıldaki GK değişim±SOH	-0.57±2.01	1.45±2.61	5±7.36	0.555**

**t*-testi, ** Mann Whitney U testi, EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SOH: Standart Ortalama Hata

Vücut Kitle İndeksi

Hastalarımızın vücut kitle indeksi ortalama 27.4 idi. 42'si (%35) VKİ 25 altında, 53'ünde (%45) 25 ve 30 arasında, 24'ünde (%20) 30 üzerindedir. Farklı VKİ grupları arasında yapılan incelemelerde hastalığın başlangıç yaşları değerlendirildiğinde VKİ 25 altında olan grupta ortalama 73.95 yaş, VKİ 25-30 arasında olanlarda 71.94, VKİ 30 üzerinde olanlarda 69.92 olarak bulundu ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.115$). Ayrıca hastalara 1.yılda yapılan enjeksiyon sayısı 1.grupta ortalama 5.31, 2.grupta 5.45, 3.grupta 5.58 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.8$). Benzer olarak hastalara 2 yılda yapılan toplam enjeksiyon sayıları karşılaştırıldığında 1.grupta 8.87, 2.grupta 8.37, 3.grupta 9.48 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.32$). Hastaların başlangıç EİDGK ETDRS, 1.yıl sonundaki ve 2.yıl sonundaki değerleri karşılaştırıldığında sırasıyla başlangıçta ortalama 29.88, 26.32,

30.63 harf, 1.yıl sonunda ortalama 29.88, 27.36, 31.25 harf; 2.yıl sonunda 29.74, 26.98, 27.14 harf olarak bulundu. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamsızdı (sırasıyla $p=0.51, 0.65, 0.89$). Hastaların görme keskinliğindeki değişim 1.yıl sonunda 1.grupta ortalama olarak aynı kalırken, 2.grupta 1 harf kazanç ve 3.grupta 0.62 harf kazanç olarak izlendi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.78$). Hastaların 2.yıldaki EİDGK başlangıç seviyelerine göre farkı incelendiğinde sırasıyla 1.grupta 0.76 harf kayıp, 2.grupta 2 harf kazanç, 3.grupta 1.9 harf kazanç olarak izlendi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.35$). Hastaların bilgileri kısaca tabloda özetlenmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Vücut Kitle İndeksi

	<25 (n:42)	25-30 (n:53)	>30 (n:24)	p
Başlangıç Yaşı±SOH	73.95±1.15	71.94±1.04	69.92±1.65	0.115*
1.yıl enj sayısı±SOH	5.31±0.25	5.45±0.24	5.58±0.40	0.8*
2.yıl enj sayısı±SOH	8.87±0.41	8.37±0.40	9.48±0.55	0.32**
Başlangıç EİDGK(ETDRS)±SOH	29.88±2.45	26.32±2.44	30.63±3.92	0.51**
1.yıl EİDGK±SOH	29.88±2.52	27.36±2.42	31.25±3.50	0.65**
2.yıl EİDGK±SOH	29.74±2.87	26.98±2.91	27.14±4.12	0.89**
1.yıldaki GK değişim±SOH	0±1.91	1.03±2.19	0.62±4.24	0.78**
2.yıldaki GK değişim±SOH	-0.76±2.46	2.03±2.36	+1.90±3.94	0.35**

*ANOVA, **Kruskal Wallis, EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SOH: Standart Ortalama Hata

Egzersiz

Hastalarımızın 82 si (%69) haftada en az 1 kez düzenli egzersiz yapmaktaydı, 37'si (%31) ise düzenli bir aktivite içerisinde bulunmamaktaydı. Egzersiz yapan ve yapmayan gruplar arasında yapılan incelemelerde hastalığın başlangıç yaşlarında ilk grupta 71.26 ve 2.grupta 74.41 olarak bulundu ve aralarındaki yaklaşık 3 yıl fark istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0.026$). Ayrıca 1.yılda yapılan enjeksiyon sayısı 1.grupta ortalama 5.41, 2.grupta 5.46 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.826$). Benzer olarak hastalara 2 yılda yapılan toplam enjeksiyon sayıları karşılaştırıldığında 1.grupta 8.79, 2.grupta 8.77 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.96$). Hastaların başlangıç EİDGK ETDRS, 1.yıl sonundaki ve 2.yıl sonundaki değerleri

karşılaştırıldığında sırasıyla başlangıçta ortalama 27.26, 31.08 harf, 1.yıl sonunda ortalama 28.78, 28.59 harf; 2.yıl sonunda 27.95, 28.33 harf olarak bulundu. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamsızdı (sırasıyla $p=0.299$, 0.745 , 0.936). Hastaların görme keskinliğindeki değişim 1.yıl sonunda 1.grupta ortalama olarak 1.52 harf kazanç, 2.grupta 1.48 harf kayıp olarak izlendi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.477$). Hastaların 2.yıldaki EİDGK başlangıç seviyelerine göre farkı incelendiğinde sırasıyla 1.grupta 1 harf kazanç, 2.grupta 1.83 harf kayıp olarak izlendi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.318$). Hastaların bilgileri kısaca tabloda özetlenmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Egzersiz

	Haftada 1 ve üzeri (n: 82)	Hiç (n: 37)	p
Başlangıç Yaşı±SOH	71.26±0.78	74.41±1.42	0.026**
1.yıl enj sayısı±SOH	5.41±0.19	5.46±0.29	0.826**
2.yıl enj sayısı±SOH	8.79±0.31	8.77±0.45	0.960*
Başlangıç EİDGK(ETDRS)±SOH	27.26±1.92	31.08±2.84	0.299**
1.yıl EİDGK±SOH	28.78±1.85	29.59±2.91	0.745**
2.yıl EİDGK±SOH	27.95±2.16	28.33±3.41	0.936**
1.yıldaki GK değişim±SOH	1.52±1.77	-1.48±2.50	0.477**
2.yıldaki GK değişim±SOH	1.02±2.02	-1.83±2.21	0.318**

**t*-testi, ** *Mann Whitney U testi*, EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SOH: Standart Ortalama Hata

Eğitim Durumu

Hastalarımızın eğitim durumları arasında dengeli bir dağılım olduğundan istatistiksel gücü arttırmak adına gruplar lise bitirmiş ve bitirmemiş olarak tekrar düzenlendi ve 72 si (%61) lise bitirmemiş, 47'si (%39) ise lise mezunu idi. İstatistiksel gücü yüksek olsun diye yapılan bu iki grupta veriler incelendiğinde hastalığın başlangıç yaşı ilk grupta ortalama 71.51 ve 2.grupta 72.73 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak da anlamsızdı ($p=0.34$). Ayrıca hastalara 1.yılda yapılan enjeksiyon sayısı 1.grupta ortalama 5.35, 2.grupta 5.45 enjeksiyon olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.826$). Benzer olarak hastalara 2 yılda yapılan toplam enjeksiyon sayıları karşılaştırıldığında 1.grupta 8.38, 2.grupta

9.46 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.654$). Hastaların başlangıç EİDGK ETDRS, 1.yıl sonundaki ve 2.yıl sonundaki değerleri karşılaştırıldığında sırasıyla başlangıçta ortalama 25.28, 33.29 harf, 1.yıl sonunda ortalama 28.26, 30.21 harf; 2.yıl sonunda 25.23, 32.69 harf olarak bulundu. Hastaların başlangıç EİDGK gruplar arasında anlamlı fark izlendi ($p=0.019$). 1.yıl ve 2.yıl kontrollerindeki EİDGK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (1.yıl için $p=0.08$, 2.yıl için $p=0.106$). Hastaların görme keskinliğindeki değişim 1.yıl sonunda 1.grupta ortalama olarak 2.98 harf kazanç, 2.grupta 3 harf kayıp olarak izlendi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.80$). Hastaların 2.yıldaki EİDGK başlangıç seviyelerine göre farkı incelendiğinde sırasıyla 1.grupta ortalama 0.39 harf kazanç, 2.grupta 0.12 harf kayıp olarak izlendi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.654$). Hastaların bilgileri kısaca tabloda özetlenmiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Eğitim Durumu

	Lise Bitirmemiş(n:72)	Lise Bitirmiş (n:47)	p
Başlangıç Yaşı±SOH	71.51±1.09	72.73±0.93	0.34**
1.yıl enj sayısı±SOH	5.35±0.21	5.55±0.23	0.450**
2.yıl enj sayısı±SOH	8.38±0.33	9.46±0.36	0.654**
Başlangıç EİDGK(ETDRS)±SOH	25.28±2.15	33.29±2.16	0.019**
1.yıl EİDGK±SOH	28.26±2.08	30.21±2.34	0.080**
2.yıl EİDGK±SOH	25.23±2.43	32.69±2.52	0.106**
1.yıldaki GK değişim±SOH	2.98±1.59	-3.08±2.67	0.80**
2.yıldaki GK değişim±SOH	0.39±1.93	-0.12±2.69	0.654**

**t*-testi, ** Mann Whitney U testi, EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SOH: Standart Ortalama Hata

Görme keskinliği

Hastalarımızın çalışma gözlerinde tedavi öncesi başlangıç EİDGK ETDRS eşeliyle incelendiğinde ortalama 28.44 harf olarak bulunmuştur. 1.yıl kontrollerinde bu sayı 29.03, 2.yıl kontrollerinde ise 28.05 olarak bulunmuştur. Görme keskinliğindeki

değişim ise 1.yılda başlangıca göre ortalama 0.58 harf kayıp ve 2.yılda 0.19 harf kayıp ile başlangıca göre benzer bulundu.

Enjeksiyon sayısı

Hastalarımızın 119 çalışma gözüne 2 yılda toplam 979 intravitreal anti-VEGF enjeksiyon uygulandı. Hastalara 1.yıl sonunda ortalama 5.43, 2.yıl sonunda ise ortalama 8.79 enjeksiyon uygulandı. Hiç bir hastada endoftalmi ve buna bağlı bir komplikasyon izlenmedi.

Bilateral hastalık

Çalışmamıza dahil edilen 119 hastanın 67 (%57)'sinde yaş tip YBMD hastalığı bilateral olarak izlendi. Bilateral hastalığı olan kişilerde daha az enjeksiyon olan ve daha az takip süresi olan gözler diğer göz olarak tanımlandı ve çalışma dışı bırakıldı. Bilateral 67 hastanın başlangıç yaşları ortalama 72 yıl, tek göz tutulumu olan grupta ortalama 71 yıl olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.657$). 1. yıl enjeksiyon sayıları karşılaştırıldığında ilk grupta ortalama 5.63 iken, 2.grupta da 5.17 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.121$). 2.yıl enjeksiyon sayıları karşılaştırıldığında ilk grupta ortalama 8 iken ikinci grupta 9.31 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.016$). Gruplar arasında başlangıç görme keskinlikleri değerlendirildiğinde ilk grupta ortalama EİDGK ETDRS 31.34 harf iken diğer grupta 24.71 harf olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.037$). Hastaların 1.yıl ve 2.yıl EİDGK değerleri karşılaştırıldığında 1.yıl için sırasıyla 30 ve 27.4 harf olarak bulundu, 2.yıl için 29 ve 26 harf olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (1.yıl $p=0.495$, 2.yıl $p=0.553$). EİDGK seviyelerindeki yıllara göre değişim ise 1.yılda sırasıyla 1 harf kayıp ve 2.69 harf kazanç iken, 2.yılda 1.37 harf kayıp ve 2.56 harf kazanç olarak bulundu ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (1.yıl için $p=0.196$, 2.yıl için $p=0.211$). Hastaların sonuçları Tablo 4.8'de özetlenmiştir.

Tablo 4.8: Bilateral

	Olan (n:67)	Olmayan (n:52)	p
Başlangıç yaşı±SOH	72.52±0.91	71.88±1.13	0.657*

1.yıl enj sayısı±SOH	5.63±0.19	5.17±0.25	0.121**
2.yıl enj sayısı±SOH	8±0.44	9.31±0.28	0.016*
Başlangıç EİDGK(ETDRS)±SOH	31.34±2.07	24.71±2.4	0.037**
1.yıl EİDGK±SOH	30.29±2.01	27.4±2.45	0.495**
2.yıl EİDGK±SOH	29.19±2.37	26.34±2.84	0.553**
1.yıldaki GK değişim±SOH	-1.04±2.02	2.69±2.03	0.196*
2.yıldaki GK değişim±SOH	-1.37±2.1	2.56±2.3	0.211*

**t*-testi, ** *Mann Whitney U testi*, EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SOH: Standart Ortalama Hata

Çalışma gözleri

Hastalardan çalışma gözü olarak tespit edilen 119 gözün 59'u sağ göz, 60'ı sol göz idi.

Sigara

Hastalarımızın halen sigara kullanmakta olanlar ve hayatının herhangi bir döneminde sigara kullananların toplamı 73 idi (%61). 46 kişi (%39) ise hayatlarında hiç sigara kullanmamıştı. Sigara içenlerin ve içmeyenler verileri incelendiğinde sigara içen grupta YBMD başlangıç yaşı 70.42 iken içmeyen grupta 75.2 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.002$). Ayrıca sigara içen gruba 1 yılda yapılan ortalama enjeksiyon sayısı 5.17, diğer gruba ise 5.59 intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapıldı, bu sonuç istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0.826$). Benzer şekilde hastaların 2 yıllık verileri incelendiğinde sigara içen gruba toplamda ortalama 8.95 enjeksiyon, içmeyen gruba ise ortalama 8.51 enjeksiyon yapıldı ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.96$). Hastaların başlangıç EİDGK ETDRS incelendiğinde içen ve içmeyen grupta sırasıyla 28.63 ve 28.15 harf olarak bulundu, sonuçlar istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.299$). Hastaların 1. ve 2.yıl kontrollerinde yapılan muayenelerinde tespit edilen EİDGK ETDRS verileri incelendiğinde sırasıyla 1.yıl için içen içmeyen gruplarda ortalama 28.59 ve 29.31 harf, 2.yıl için 27.42 ve 29.1 harf olarak bulundu ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamsızdı (1.yıl $p=0.745$, 2.yıl $p=0.936$). Hastaların EİDGK ETDRS değişim verileri incelendiğinde 1.yıl sonunda başlangıca göre sigara içen grupta harf kazanımı veya kaybı olmazken sigara içmeyen grupta yaklaşık 0.43 harf kazanımı

oldu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.874$). Benzer şekilde başlangıç ile 2.yıl kontrol muayenelerindeki EİDGK değerleri karşılaştırıldığında sigara içen grupta ortalama 1 harf kayıp izlenirken sigara içmeyen grupta ortalama 1 harf kazanımı olduğu bulundu ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.279$). Bulgular ayrıca tabloda (Tablo 4.9) özetlenmiştir.

Tablo 4.9: Sigara

	İçen (n:73)	İçmeyen (n:46)	p
Başlangıç yaşı±SOH	70.42±0.86	75.2±1.14	0.002**
1.yıl enj sayısı±SOH	5.17±0.21	5.59±0.22	0.826**
2.yıl enj sayısı±SOH	8.95±0.32	8.51±0.43	0.960*
Başlangıç EİDGK(ETDRS)±SOH	28.63±2.04	28.15±2.56	0.299**
1.yıl EİDGK±SOH	28.59±2.80	29.31±1.84	0.745**
2.yıl EİDGK±SOH	27.42±2.32	29.10±2.96	0.936**
1.yıldaki GK değişim±SOH	-0.08±1.78	0.43±2.48	0.874**
2.yıldaki GK değişim±SOH	-1.01±1.89	1.17±2.74	0.279**

**t*-testi, ** *Mann Whitney U testi*, EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SOH: Standart Ortalama Hata

Alkol

Hastalarımızdan en az sosyal içici olanlar ve düzenli alkol tüketenlerin toplam sayısı 19 idi (%16). 100'ü (%84) ise alkol kullanmamaktaydı. Alkol kullanan ve kullanmayanların verileri incelendiğinde alkol kullanan grupta hastalığın başlama yaşı 69.37 kullanmayan grupta ise başlangıç yaşı 72.8 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.234$). Alkol alan gruba 1 yılda yapılan ortalama enjeksiyon sayısı 5.53 iken kullanmayanlarda bu rakam 5.41 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.973$). Benzer şekilde hastaların 2 yıllık verileri incelendiğinde 2 yılda alkol kullanan gruba ortalama 9.5 enjeksiyon uygulanmış iken diğer gruba 8.66 enjeksiyon uygulandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.259$). Hastaların EİDGK verileri incelendiğinde başlangıçta alkol kullanan grupta ETDRS 32.9 harf iken, diğer grupta 27.6 harf olarak bulundu, aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.341$). Hastaların 1. ve 2.yıl sonundaki EİDGK ETDRS incelendiğinde sırasıyla alkol alan ve almayan gruplarda

1.yılda 33.4 ve 28.2, 2.yılda 33.13 ve 27.12 olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (1.yıl $p=0.341$, 2.yıl $p=0.320$). EİDGK değişim verileri incelendiğinde sırasıyla içen ve içmeyen gruplarda 1.yıl sonunda 0.5 ve 0.6 harf ortalama kazanç varken 2.yıl sonunda bu değerler 0.93 harf kayıp ve 0.40 harf kazanç olarak bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (1.yıl için $p=0.320$, 2.yıl için $p=0.533$). Hastaların bilgileri tabloda 4.10 özetlenmiştir.

Tablo 4.10: Alkol

	İçen (n:19)	İçmeyen (n:100)	p
Başlangıç yaşı±SOH	69.37±2.03	72.80±0.74	0.234**
1.yıl enj sayısı±SOH	5.53±0.46	5.41±0.17	0.973**
2.yıl enj sayısı±SOH	9.50±0.75	8.66±0.27	0.259**
Başlangıç EİDGK(ETDRS)±SOH	32.90±4.18	27.60±1.72	0.2**
1.yıl EİDGK±SOH	33.42±3.15	28.20±1.75	0.341**
2.yıl EİDGK±SOH	33.13±4.18	27.12±2.00	0.231**
1.yıldaki GK değişim±SOH	0.52±3.15	0.6±1.62	0.320**
2.yıldaki GK değişim±SOH	-0.93±2.67	0.40±1.79	0.533**

**t*-testi, ** Mann Whitney U testi, EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SOH: Standart Ortalama Hata

Multivitamin veya D vitamini desteği

Hastalarımızın 58'i (%49) D vitamini ve/veya multivitamin desteği oral olarak kullanmaktaydı. 61'i ise (%51) herhangi ek bir vitamin desteği kullanmamaktaydı. Vitamin desteği alan grupta hastalık başlangıç yaş 71.3 iken almayan grupta 73.13 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak da anlamsızdı ($p= 0.201$). Ayrıca hastalığın başlangıcındaki ilk yılda çalışma gözlerine yapılan toplam enjeksiyon sayısı ortalama 5.43 iken, vitamin desteği almayan grupta ise 5.43 olarak bulundu, aradaki fark ise istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.899$). Hastalıklarının 2 yıllarında toplam yapılan enjeksiyon sayısı incelendiğinde vitamin desteği alan grupta ortalama 8.98 iken vitamin desteği almayan grupta 8.62 olarak bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak incelendiğinde anlamsız olarak bulundu ($p=0.5$). Her 2 grubun enjeksiyon öncesi başlangıç EİDGK ETDRS eşeli ile incelendiğinde ilk grupta ortalama 28.79 harf, ikinci grupta ise 28.11 harf olarak bulunmuştur. Aradaki

fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.786$). Hastaların enjeksiyona başladıktan sonraki 1.yıllarında EİDGK incelendiğinde vitamin desteği alan grupta 29.48 harf, diğer grupta ise 28.6 harf olarak bulundu, aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.8$). 2 yılın sonundaki EİDGK değerleri incelendiğinde ise vitamin desteği alan grupta ortalama 28.2 harf, diğer grupta ise ortalama 27.3 harf olarak bulundu. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.6$). Ayrıca 1. ve 2. yılda harf kazanımları olarak değerlendirildiğinde 2 grupta da harf kaybı veya kazancı olmadığı izlendi ve istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Hastaların bilgileri tabloda özetlenmiştir.

Tablo 4.11: Multivitamin Desteği

	Alan (n:58)	Almayan (n:61)	p
Başlangıç yaşı±SOH	71.3±1.08	73.13±0.92	0.201**
1.yıl enj sayısı±SOH	5.43±0.23	5.43±0.21	0.899**
2.yıl enj sayısı±SOH	8.96±0.40	8.62±0.31	0.5*
Başlangıç EİDGK(ETDRS)±SOH	28.79±2.26	28.11±2.26	0.786**
1.yıl EİDGK±SOH	29.48±2.21	28.60±2.21	0.878**
2.yıl EİDGK±SOH	28.82±2.68	27.30±2.48	0.622**
1.yıldaki GK değişim±SOH	0.68±2.02	0.49±2.08	0.845**
2.yıldaki GK değişim±SOH	0±2.25	0.38±2.20	0.903*

**t*-testi, ** Mann Whitney U testi, EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SOH: Standart Ortalama Hata

Mikronutrisyon Desteği

Hastalarda mikronutrisyon kullanımı incelendiğinde 41 hasta (%34) kullanmamakta, 78 hasta (%66) ise mikronutrisyon tedavisi almakta idi. Alanların 15'i ise düzensiz olarak kullanmakta veya yetersiz dozdan kullanmaktaydı. Düzenli alan 63 kişi, düzensiz alan 15 kişi ve kullanmayan 41 kişinin verileri incelendiğinde YBMD hastalığının başlangıç yaşları ortalama sırasıyla 72.68, 66.07, 73.68 olarak bulundu; aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.004$). 1.yılda yapılan enjeksiyon sayıları ortalama sırasıyla 4.49, 4.75, 4.54 olarak benzer bulundu ve istatistiksel

olarak da anlamsız bulundu ($p=0.739$). Aynı şekilde hastalara 2 yılda yapılan enjeksiyon sayıları ortalama sırasıyla 9.09, 8.73, 8.33 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0.393$). Hastaların başlangıç EİDGK ETDRS sırasıyla 28.8, 28.6, 27.8 harf olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.959$). 1. ve 2. yıl kontrollerinde de görme keskinlikleri benzer bulundu ve sırasıyla 1.yılda 29.28, 30.33, 28.17 ve 2.yılda ise 29.1, 24.09, 27.63 olarak bulundu ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamsızdı (1.yıl $p=0.884$, 2.yıl $p=0.706$). EİDGK değişimleri başlangıca göre 1.yılda ve 2.yılda gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ve sırasıyla 1.yıl için 0.47, 1.66, 0.36 harf ve 2.yıl için 0.80, -5.45, 0.97 harf olarak bulundu ve sonuçlar istatistiksel olarak da anlamsızdı (1.yıl için $p=0.961$, 2.yıl için $p=0.465$). Hastaların bilgileri tabloda (Tablo 4.12) özetlenmiştir.

Tablo 4.12: Mikronutrisyon Desteği

	Düzenli Alan (n:63)	Düzensiz (n:15)	Almayan(n:41)	p
Başlangıç yaşı±SOH	72.68±0.92	66.07±2.1	73.68±1.15	0.004*
1.yıl enj sayısı±SOH	4.49±0.31	4.75±0.62	4.54±0.26	0.739*
2.yıl enj sayısı±SOH	9.09±0.33	8.73±0.86	8.33±0.43	0.393*
Başlangıç EİDGK(ETDRS)±SOH	28.80±2.11	28.66±4.09	27.80±2.98	0.959*
1.yıl EİDGK±SOH	29.28±2.02	30.33±4.66	28.17±2.86	0.884**
2.yıl EİDGK±SOH	29.10±2.41	24.09±5.67	27.63±3.20	0.706*
1.yıldaki GK değişim±SOH	0.47±2.13	1.66±3.22	0.36±2.42	0.961*
2.yıldaki GK değişim±SOH	0.80±2.21	-5.45±3.72	0.97±2.65	0.465*

*ANOVA, **Kruskal Wallis, EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SOH: Standart Ortalama Hata

Balık Tüketimi

Hastalarımızın 36'sı (%30) en az haftada 1 balık tüketmeyi, 55'i (%46) ayda 1 tüketmekte, 28'si (%24) düzenli olarak balık tüketmemekteydi. Hastaların verileri istatistiksel olarak incelendiğinde hastalığın başlangıç yaşları değerlendirildiğinde haftada 1 balık tüketen grupta ortalama 71.17 yaş, en az ayda 1 tüketen grupta 71.91 iken tüketmeyen grupta 74.29 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.253$). Ayrıca hastalara 1 yıl sonunda yapılan göz içi enjeksiyonları kıyaslandığında gruplar arası anlamlı fark izlenmedi ($p=0.91$), ilk grup için ortalama

5.39 enjeksiyon, 2.grup için 5.49 enjeksiyon, 3.grup için 5.36 olarak bulundu. Benzer şekilde hastaların 2 yılın sonunda yapılan enjeksiyon sayıları incelendiğinde 1.grupta ortalama 8.58, 2.grupta 8.98, 3 grupta 8.68 enjeksiyon olarak benzer bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.77$). Hastaların EİDGK ETDRS değerleri incelendiğinde başlangıçtaki EİDGK 1.grupta ortalama 29.6, 2.grupta 28.7, 3.grupta 26 harf olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.652$). Hastaların 1.yıl sonunda yapılan muayenelerinde 1.grupta 31.67, 2.grupta 27.18, 3.grupta 29.29 harf olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.377$). Benzer şekilde hastaların tedavi başlangıcından 2 yıl sonraki EİDGK değerleri karşılaştırıldığında 1.grup için ortalama 28.33 harf, 2.grup için 27.7 harf ve 3.grup için 29.29 harf olarak bulundu, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.983$). Hastalarda EİDGK değişimi yıllara göre incelendiğinde 1.yıl için sırasıyla 1.8, -1.54, 3.21 harf fark olarak izlendi ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.343$). Benzer şekilde hastaların 2.yıl için değerleri incelendiğinde sırasıyla -0.6, -0.2, 2.27 harf olarak başlangıca göre fark bulundu ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.602$). Hastaların balık tüketimi ve tedavi yanıtları tabloda (Tablo 4.13) özetlenmiştir.

Tablo 4.13: Balık Tüketimi

	Haftada 1 (n:36)	Ayda 1(n:55)	Hiç (n:28)	p
Başlangıç yaşı±SOH	71.17±1.34	71.91±1.01	74.29±1.44	0.253**
1.yıl enj sayısı±SOH	5.39±0.22	5.49±0.25	5.36±0.32	0.91**
2.yıl enj sayısı±SOH	8.58±0.42	8.98±0.40	8.68±0.55	0.77*
Başlangıç EİDGK(ETDRS)±SOH	29.86±2.68	28.73±2.44	26.07±3.41	0.652**
1.yıl EİDGK±SOH	31.67±2.82	27.18±2.31	29.29±3.24	0.377**
2.yıl EİDGK±SOH	28.33±3.11	27.71±2.84	28.41±3.71	0.983*

1.yıldaki GK değişim±SOH	1.80±2.17	-1.54±2.19	3.21±3.41	0.343**
2.yıldaki GK değişim±SOH	-0.60±2.72	-0.20±2.47	2.27±2.94	0.602**

*ANOVA, **Kruskal Wallis, EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SOH: Standart Ortalama Hata

Diabetes mellitus Tip 2

Hastalarımızın 33'ünde (%28) diabetes mellitus mevcuttu. 86 kişide (%72) ise diabetes mellitus yoktu. DM hastalarının verileri incelendiğinde yaş tip YBMD hastalığının başlangıç yaşı eşlik eden DM olan grupta 73.13 iken diğer grupta 71.92 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.596). Ayrıca hastalara ilk yıl çalışma gözlerine yapılan toplam enjeksiyon sayısı DM hastalarında ortalama 5.24 iken 2.grupta 5.5 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(p=0.376). Benzer şekilde hastaların 2 yıllık enjeksiyon sayıları karşılaştırıldığında ilk grupta ortalama 8.3 enjeksiyon varken, ikinci grupta ortalama 8.96 enjeksiyon vardı, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.253). Hastaların EİDGK ETDRS eşeli ile incelendiğinde başlangıç değerleri 1.grup için ortalama 26.9 harf iken 2. grup için 29 harf olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.477). 1 yıl sonunda yapılan muayenelerinde EİDGK karşılaştırıldığında ilk grup için 25, 2.grup için 30.2 harf olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.498). Hastaların 2 yıl sonundaki değerleri incelendiğinde sırasıyla 25.3 harf ve 29.01 harf olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamsız bir fark vardı (p=0.349). EİDGK değişimleri başlangıca göre 1.yılda ve 2.yılda gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ve sırasıyla 1.yıl için -1.21, 1.27 harf ve 2.yıl için 0, 0.26 harf olarak bulundu ve sonuçlar istatistiksel olarak da anlamsızdı (1.yıl için p=0.498, 2.yıl için p=0.997). Hastaların verileri tabloda (Tablo 4.14) özetlenmiştir.

Tablo 4.14: Tip 2 Diabetes Mellitus

	Var (n:33)	Yok (n:86)	p
Başlangıç yaşı±SOH	73.13±1.13	71.92±0.87	0.596**
1.yıl enj sayısı±SOH	5.24±0.30	5.50±0.19	0.376**
2.yıl enj sayısı±SOH	8.30±0.45	8.96±0.30	0.253*
Başlangıç EİDGK(ETDRS)±SOH	26.97±3.05	29.01±1.87	0.477**
1.yıl EİDGK±SOH	25.76±3.26	30.29±1.75	0.498**

2.yıl EİDGK±SOH	25.37±3.84	29.01±2.06	0.349**
1.yıldaki GK değişim±SOH	-1.21±3.37	1.27±1.54	0.498**
2.yıldaki GK değişim±SOH	0±3.98	0.26±1.60	0.997**

**t*-testi, ** *Mann Whitney U testi*, EİDGK: *en iyi düzeltilmiş görme keskinliği*, SOH: *Standart Ortalama Hata*

Hipertansiyon

Hastalarımızın 76 sında (%64) hipertansiyon mevcuttu ve buna bağlı ilaç kullanmaktaydı. 43'ünde (%36) ise bilinen hipertansiyon hastalığı yoktu. Eşlik eden hipertansiyon hastalığı olanlar ve olmayanların verileri incelendiğinde hastalığın başlangıç yaşı HT olan grupta 73.73 iken olmayan grupta 69.65 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.007$). Ayrıca hastalara 1 yılda yapılan enjeksiyon sayıları sırasıyla ortalama 5.46 ve 5.37 olarak bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0.746$). Benzer şekilde hastalara 2 yılda yapılan enjeksiyon sayıları incelendiğinde 8.76 ve 8.83 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.904$). EİDGK ETDRS eşeli ile başlangıçtaki değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.20$) ve sırasıyla ortalama 25.5 ve 33.6 harf olarak bulundu. Hastaların 1. yıl ve 2. yıl kontrol muayenelerinde alınan EİDGK incelendiğinde sırasıyla 1.yıl için 27.43 ve 31.86, 2.yıl için 26.5 ve 30.5 harf olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamsızdı (1.yıl için $p=0.172$, 2.yıl için $p=0.41$). EİDGK değişimleri başlangıca göre 1.yılda ve 2.yılda gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ve sırasıyla 1.yıl için 1.9, -1.74 harf ve 2.yıl için 2.77, -3.87 harf olarak bulundu ve sonuçlar istatistiksel olarak da anlamsızdı (1.yıl için $p=0.364$, 2.yıl için $p=0.132$). Hastaların hipertansiyonla ilişkili verileri tabloda (Tablo 4.15) özetlenmiştir.

Tablo 4.15: Hipertansiyon

	Var (n:76)	Yok (n:43)	p
Başlangıç yaşı±SOH	73.73±0.84	69.65±1.20	0.007**
1.yıl enj sayısı±SOH	5.46±0.20	5.37±0.24	0.746**
2.yıl enj sayısı±SOH	8.76±0.33	8.83±0.38	0.904*

Başlangıç EİDGK(ETDRS)±SOH	25.52±2.04	33.60±2.34	0.20**
1.yıl EİDGK±SOH	27.43±1.99	31.86±2.45	0.172**
2.yıl EİDGK±SOH	26.50±2.45	30.50±2.64	0.410**
1.yıldaki GK değişim±SOH	1.90±1.79	-1.74±2.43	0.364**
2.yıldaki GK değişim±SOH	2.77±1.86	-3.87±2.65	0.132**

*t-testi, ** Mann Whitney U testi, EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SOH: Standart Ortalama Hata

Kolesterol

Çalışmaya katılan hastaların 34'ünde (%29) kolesterol yüksekliği ve buna yönelik tedavi kullanım öyküsü bulunmaktaydı. Kolesterolü olan ve olmayan hastaların verileri incelendiğinde yaş tip YBMD hastalığının gelişme yaşları ilk grupta 73..52 iken 2.grupta 71.75 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.28). Ayrıca hastalara 1 yılda gözlerine yapılan ortalama enjeksiyon sayıları sırasıyla 5.24 ve 5.51 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.415). Benzer şekilde hastaların 2 yıllık verileri incelendiğinde sırasıyla 8.83 ve 8.68 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.79). Hastaların EİDGK değerleri incelendiğinde başlangıçta ilk grupta ortalama 30.73 harf iken diğer grupta 27.52 harf olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.34). Hastaların 1. ve 2.yıl kontrol muayenelerindeki değerleri incelendiğinde sırasıyla 1.yıl için 30.14 ve 28.58, 2.yıl için 30.53 ve 27.13 harf olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (1.yıl için p=0.603, 2.yıl için 0.363). EİDGK değişimleri başlangıca göre 1.yılda ve 2.yılda gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ve sırasıyla 1.yıl için -0.58, 1.05 harf ve 2.yıl için 0.71, 0 harf olarak bulundu ve sonuçlar istatistiksel olarak da anlamsızdı (1.yıl için p=0.246, 2.yıl için p=0.841). Hastaların bilgileri tabloda (Tablo 4.16) özetlenmiştir.

Tablo 4.16: Kolesterol ilacı

	Kullanan (n:34)	Kullanmayan (n:85)	p
Başlangıç yaşı±SOH	73.52±1.32	71.75±0.84	0.280**
1.yıl enj sayısı±SOH	5.24±0.26	5.51±0.19	0.415**

2.yıl enj sayısı±SOH	8.83±0.29	8.68±0.49	0.797*
Başlangıç EİDGK(ETDRS)±SOH	30.73±3.11	27.52±1.85	0.340**
1.yıl EİDGK±SOH	30.14±3.06	28.58±1.81	0.603**
2.yıl EİDGK±SOH	30.53±3.58	27.13±2.11	0.363**
1.yıldaki GK değişim±SOH	-0.58±3.21	1.05±1.60	0.246**
2.yıldaki GK değişim±SOH	0.71±2.90	0±1.87	0.841*

*t-testi, ** Mann Whitney U testi, EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SOH: Standart Ortalama Hata

Kalp hastalığı

Hastaların 41 inde (%34) kronik kalp hastalığı öyküsü bulunmaktaydı. Kalp hastalığı olan ve olmayan hastaların verileri incelendiğinde ilk grupta hastalığın başlangıç yaşı 74.63 iken 2.grupta 70.97 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.012). Ayrıca hastalara 1 yılda gözlerine yapılan ortalama enjeksiyon sayıları sırasıyla 5.71 ve 5.28 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.078). Benzer şekilde hastaların 2 yıllık verileri incelendiğinde sırasıyla 8.66 ve 8.85 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.717). Hastaların EİDGK değerleri incelendiğinde başlangıçta ilk grupta ortalama 29.26 harf iken diğer grupta 28.01 harf olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.709). Hastaların 1. ve 2.yıl kontrol muayenelerindeki değerleri incelendiğinde sırasıyla 1.yıl için 28.78 ve 29.16, 2.yıl için 25.85 ve 29.19 harf olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (1.yıl için p=0.921, 2.yıl için 0.627). EİDGK değişimleri başlangıca göre 1.yılda ve 2.yılda gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ve sırasıyla 1.yıl için -0.48, 1.15 harf ve 2.yıl için -2.28, 1.47 harf olarak bulundu ve sonuçlar istatistiksel olarak da anlamsızdı (1.yıl için p=0.871, 2.yıl için p=0.339). Hastaların bilgileri tabloda (Tablo 4.17) özetlenmiştir.

Tablo 4.17: Kalp Hastalığı

	Olan (n:41)	Olmayan (n:78)	p
Başlangıç yaşı±SOH	<i>74.63±1.2</i>	<i>70.97±0.852</i>	<i>0.012</i>
1.yıl enj sayısı±SOH	5.71±0.25	5.28±0.20	0.078**

2.yıl enj sayısı±SOH	8.66±0.41	8.85±0.32	0.717*
Başlangıç EİDGK(ETDRS)±SOH	29.26±2.66	28.01±1.99	0.709**
1.yıl EİDGK±SOH	28.78±2.78	29.16±1.89	0.921**
2.yıl EİDGK±SOH	25.85±3.45	29.19±2.10	0.627**
1.yıldaki GK değişim±SOH	-0.48±2.32	1.15±1.85	0.871**
2.yıldaki GK değişim±SOH	-2.28±2.28	1.47±2.06	0.339**

**t*-testi, ** *Mann Whitney U testi*, EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SOH: Standart Ortalama Hata

Psikiyatrik ilaç kullanımı

Hastaların 8'inde (%7) psikiyatrik ilaç kullanım öyküsü bulunmaktaydı. Psikiyatrik destek alan ve almayan hastaların verileri incelendiğinde yaş tip YBMD hastalığının başlangıç yaşı her 2 grupta da benzer bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak da anlamsızdı ($p=0.552$). Ayrıca hastalara 1 yılda gözlerine yapılan ortalama enjeksiyon sayıları sırasıyla 5 ve 5.46 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.552$). Benzer şekilde hastaların 2 yıllık verileri incelendiğinde sırasıyla 8.57 ve 8.80 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.885$). Hastaların EİDGK değerleri incelendiğinde başlangıçta ilk grupta ortalama 30 harf iken diğer grupta 28.33 harf olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.923$). Hastaların 1. ve 2.yıl kontrol muayenelerindeki değerleri incelendiğinde sırasıyla 1.yıl için 31.87 ve 28.82, 2.yıl için 24.28 ve 28.33 harf olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (1.yıl için $p=0.559$, 2.yıl için $p=0.619$). EİDGK değişimleri başlangıca göre 1.yılda ve 2.yılda gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ve sırasıyla 1.yıl için 1.87, 0.49 harf ve 2.yıl için -4.28, 0.52 harf olarak bulundu ve sonuçlar istatistiksel olarak da anlamsızdı (1.yıl için $p=0.762$, 2.yıl için $p=0.671$). Hastaların bilgileri tabloda (Tablo 4.18) özetlenmiştir.

Tablo 4.18: Psikiyatrik İlaç Kullanımı

	Var (n:8)	Yok (n:111)	p
Başlangıç yaşı±SOH	74±2.65	72.12±0.74	0.552**
1.yıl enj sayısı±SOH	5.00±0.50	5.46±0.16	0.552**

2.yıl enj sayısı±SOH	8.57±0.87	8.80±0.26	0.885**
Başlangıç EİDGK(ETDRS)±SOH	30.00±6.26	28.33±1.65	0.923**
1.yıl EİDGK±SOH	31.87±6.54	28.82±1.61	0.559**
2.yıl EİDGK±SOH	24.28±7.35	28.33±1.88	0.619**
1.yıldaki GK değişim±SOH	1.87±8.17	0.49±1.45	0.762**
2.yıldaki GK değişim±SOH	-4.28±6.4	0.52±1.62	0.671**

**t*-testi, ** *Mann Whitney U testi*, EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SOH: Standart Ortalama Hata

BPH

Çalışmaya dahil edilen 45 erkek hastanın 18'inde (%40) benign prostat hipertrofisi bulunmaktaydı. BPH ve YBMD tedavisi arasındaki ilişki incelendiğinde BPH olan grupta hastalığın başlangıç yaşı 72.82 iken 2.grupta 72.15 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.912$). Ayrıca her 2 hastalığa sahip olanların 1 yılda gözlerine yapılan enjeksiyon sayısı ortalama 5.5 iken diğer grupta bu sayı ortalama 5.06 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.376$). Hastaların 2 yılda yapılan enjeksiyon sayıları incelendiğinde 1.grupta ortalama 8.97 iken diğer grupta 7.81 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.448$). EİDGK ETDRS eşeli ile başlangıçtaki değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.795$) ve sırasıyla ortalama 28.05 ve 28.51 harf olarak bulundu. Hastaların 1. yıl ve 2. yıl kontrol muayenelerinde alınan EİDGK incelendiğinde sırasıyla 1.yıl için 27.22 ve 29.35, 2.yıl için 25 ve 28.62 harf olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamsızdı (1.yıl için $p=0.879$, 2.yıl için $p=0.9$). EİDGK değişimleri başlangıca göre 1.yılda ve 2.yılda gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ve sırasıyla 1.yıl için 3.41 harf kayıp ve 0.84 harf kazanç; 2.yıl için 2.82 harf kayıp ve 0.45 harf kazanç olarak bulundu ve sonuçlar istatistiksel olarak da anlamsızdı (1.yıl için $p=0.884$, 2.yıl için $p=0.347$). Hastaların BPH hastalıkları ve YBMD arasındaki verileri tabloda (Tablo 4.19) özetlenmiştir.

Tablo 4.19: BPH

	Var (n:18)	Yok (n:27)	p
--	-------------------	-------------------	----------

Başlangıç yaşı±SOH	72.82±1.94	72.15±0.76	0.912*
1.yıl enj sayısı±SOH	5.5±0.17	5.06±0.37	0.376*
2.yıl enj sayısı±SOH	8.97±0.26	7.81±0.73	0.448*
Başlangıç EİDGK(ETDRS)±SOH	28.05±4.31	28.51±1.72	0.795*
1.yıl EİDGK±SOH	27.22±3.96	29.35±1.7	0.879*
2.yıl EİDGK±SOH	25±4.22	28.62±2.01	0.9*
1.yıldaki GK değişim±SOH	-3.41±0	0.84±1.60	0.884*
2.yıldaki GK değişim±SOH	-2,82±0	0.45±1.78	0.347*

*t-testi, ** Mann Whitney U testi, EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SOH: Standart Ortalama Hata

HRT

Çalışmaya dahil edilen 74 bayan hastanın 14'ü (%19) hormon replasman tedavisi kullanmaktaydı. HRT kullanım öyküsü olan hastaların YBMD tedavisi arasındaki ilişki incelendiğinde HRT öyküsü olan grupta hastalığın başlangıç yaşı 71.29 iken 2.grupta 72.38 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.912). Ayrıca her 2 hastalığa sahip olanların 1 yılda gözlerine yapılan enjeksiyon sayısı ortalama 4.93 iken diğer grupta bu sayı ortalama 5.5 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.293). Hastaların 2 yılda yapılan enjeksiyon sayıları incelendiğinde 1.grupta ortalama 7.62 iken diğer grupta 8.96 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak da anlamlıydı (p=0.024). EİDGK ETDRS eşeli ile başlangıçtaki değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.856) ve sırasıyla ortalama 28.57 ve 28.41 harf olarak bulundu. Hastaların 1. yıl ve 2. yıl kontrol muayenelerinde alınan EİDGK incelendiğinde sırasıyla 1.yıl için 35.71 ve 28.14, 2.yıl için 34.23 ve 27.16 harf olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamsızdı (1.yıl için p=0.239, 2.yıl için p=0.562). EİDGK değişimleri başlangıca göre 1.yılda sırasıyla 7.14 harf kazanç ve 0.28 harf kayıp; 2.yılda 6.92 harf kazanç ve 0.77 harf kayıp olarak bulundu ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamsızdı (1.yıl için p=0.127, 2.yıl için p=0.267). Hastaların HRT kullanım öyküleri ve YBMD arasındaki verileri tabloda (Tablo 4.20) özetlenmiştir.

Tablo 4.20: HRT kullanım öyküsü

	Var (n:14)	Yok (n:60)	p
Başlangıç yaşı±SOH	71.29±1.66	72.38±0.77	0.366*
1.yıl enj sayısı±SOH	4.93±0.32	5.5±0.17	0.293**
2.yıl enj sayısı±SOH	7.62±0.48	8.96±0.27	0.024*
Başlangıç EİDGK(ETDRS)±SOH	28.57±4.23	28.42±1.72	0.856*
1.yıl EİDGK±SOH	35.71±4.53	28.14±1.64	0.239*
2.yıl EİDGK±SOH	34.23±5.36	27.16±1.92	0.562*
1.yıldaki GK değişim±SOH	7.14±3.58	-0.28±1.55	0.127**
2.yıldaki GK değişim±SOH	6.92±4.21	-0.77±1.67	0.267*

*t-testi, ** Mann Whitney U testi, EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SOH: Standart Ortalama Hata

Romatolojik Hastalık

Çalışmaya katılan hastaların 10'unda (%8) romatolojik hastalık bulunmaktaydı. Romatolojik hastalık ve YBMD tedavisi arasındaki ilişki incelendiğinde ilk grupta hastalığın başlangıç yaşı 74 iken 2.grupta 72.08 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.442). Ayrıca hastalara her 2 hastalığa sahip olanların 1 yılda gözlerine yapılan enjeksiyon sayısı ortalama 4.9 iken sadece YBMD hastalığı olanlarda bu sayı 5.48 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.364). Hastaların 2 yılda yapılan enjeksiyon sayıları incelendiğinde 1.grupta ortalama 8.14 iken diğer grupta 8.83 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.497). EİDGK ETDRS eşeli ile başlangıçtaki değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.497) ve sırasıyla ortalama 23 ve 28.6 harf olarak bulundu. Hastaların 1. yıl ve 2. yıl kontrol muayenelerinde alınan EİDGK incelendiğinde sırasıyla 1.yıl için 25 ve 29.4, 2.yıl için 17.85 ve 28.8 harf olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamsızdı (1.yıl için p=0.307, 2.yıl için p=0.8). EİDGK değişimleri başlangıca göre 1.yılda ve 2.yılda gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ve sırasıyla 1.yıl için 2, 0.45 harf ve 2.yıl için -2.14, 0.36 harf olarak bulundu ve sonuçlar istatistiksel olarak da anlamsızdı (1.yıl için p=0.785, 2.yıl için p=0.675). Hastaların romatolojik hastalık ile ilişkili verileri tabloda (Tablo 4.21) özetlenmiştir.

Tablo 4.21: Romatolojik Hastalık

	Var (n:10)	Yok (n:109)	p
Başlangıç yaşı±SOH	74±2.09	72.08±0.75	0.442**
1.yıl enj sayısı±SOH	4.90±0.31	5.48±0.17	0.364**
2.yıl enj sayısı±SOH	8.14±0.74	8.83±0.27	0.497*
Başlangıç EİDGK(ETDRS)±SOH	23±5.33	28.95±1.67	0.210**
1.yıl EİDGK±SOH	25±5.63	29.40±1.63	0.307**
2.yıl EİDGK±SOH	17.85±7.39	28.80±1.86	0.80**
1.yıldaki GK değişim±SOH	2±5.87	0.45±1.50	0.785**
2.yıldaki GK değişim±SOH	-2.14±5.96	0.36±1.63	0.675**

*t-testi, ** Mann Whitney U testi, EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SOH: Standart Ortalama Hata

Meyve

Hastalarımızın tamamı en az haftada 1 1 porsiyon meyve tüketmektedir. İstatistiksel analiz yapılamadı.

Turunç

Hastalarımızın 118'i (%99) en az haftada 1 turunç tüketmeyi. 1 kişi ise düzenli olarak turunç tüketmemektedir. İstatistiksel gücü yetersiz olduğundan değerlendirmeye alınmadı.

Yeşil sebze

Hastalarımızın 118'i (%99) en az haftada 1 yeşil sebze tüketmeyi. 1 kişi düzenli olarak yeşil sebze tüketmemektedir. İstatistiksel gücü yetersiz olduğundan değerlendirmeye alınmadı.

Et

Hastalarımızın 115'i (%96) en az haftada 1 et tüketmeyi. 4 kişi ise düzenli olarak et tüketmemektedir. İstatistiksel gücü yetersiz olduğundan değerlendirmeye alınmadı.

Komorbiditeler

Komorbiditelerin enjeksiyon sayısına etkisi ki kare testiyle Tablo 4.22'de özetlenmiştir.

Tablo 4.22: Komorbiditeler

	Çok Enj >4	Az enj	x ²	p
DM: %(n:33)	%65 (13)	%35 (20)	1.077	0.299
HT: %(n:76)	%49 (37)	%51 (39)	0.223	0.637
RA: %(n:10)	%30 (3)	%70 (7)	-	0.331***
Kolesterol: %(n:34)	%38 (13)	%62 (21)	1.487	0.223
Kalp hastalığı: %(n:41)	%56 (23)	%44 (18)	2.051	0.152
Psikiyatri: %(n:8)	%50 (4)	%50 (4)	-	1***
BPH: %(n:18)	%39 (7)	%61 (11)	0.568	0.451
HRT: %(n:14)	%36 (5)	%64 (9)	0.820	0.365
Bilateral: %(n:67)	%52 (35)	%48 (32)	1.651	0.199

*t-testi, ** Mann Whitney U testi, ***Fisher's Exact test, EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SOH: Standart Ortalama Hata

Diğer gözlerin durumu

Çalışmamıza alınan 119 kişinin 67'sinde hastalık bilateral idi. Bilateral olan hastaların daha iyi gören, daha az takip süreli veya daha az enjeksiyon olan gözleri diğer göz olarak tanımlanmış ve çalışmaya alınmamıştır. Çalışmamız dışında da olsa diğer gözlerin durumu 1.yıldaki enjeksiyon sayısına göre Tablo 4.22 ve 1.yılda görme keksinliğindeki değişim Tablo 4.23 ve 4.24'de özetlenmiştir.

Tablo 4.23: Diğer gözlerin durumu (n:67)

	1.yılda Enj sayısı±SOH	p
Yaş: <70 yaş (n:28) ≥70 yaş (n:39)	4.64±0.36 4.44±0.23	0.875**
Cinsiyet: Erkek (n:29) Kadın (n:38)	4.62±0.27 4.45±0.29	0.393**
Egzersiz: Haftada 1 veya fazla yapan (n:46) Yapmayan (n:21)	4.59±0.24 4.38±0.35	0.473**
Sigara öyküsü: Olan (n:45) Olmayan (n:22)	4.64±0.38 4.27±0.37	0.184**

Alkol: Haftada 1 ve üzeri içen (n:10) İçmeyen (n:57)	4.60±0.34 4.51±0.31	0.435**
Mikronutrisyon: Kullanan (n:41) Kullanmayan (n:26)	4.75±0.62 4.54±0.26	0.576**
Multivitamin: Kullanan (n:31) Kullanmayan (n:36)	4.58±0.28 4.47±0.29	0.534**
DM: Olan (n:20) Olmayan (n:47)	4.10±0.27 4.70±0.26	0.274**
HT: Olan (n:42) Olmayan (n:25)	4.45±0.24 4.64±0.36	0.570**
Kalp hastalığı: Olan (n:26) Olmayan (n:41)	4.31±0.32 4.66±0.25	0.240**
Kolesterol: İlacı kullanan (n:23) Kullanmayan (n:44)	4.30±0.34 4.64±0.25	0.234**
Romatolojik Hastalık: Olan (n:6) Olmayan (n:61)	3.33±0.42 4.64±0.21	0.45**
Psikiyatri: İlacı kullanan (n:5) Kullanmayan (n:62)	3.80±0.58 4.58±0.31	0.276**

*t-testi, ** Mann Whitney U testi, EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SOH: Standart Ortalama Hata

Tablo 4.24: Diğer gözlerin durumu (n:67)

	1.yıl EİDGK değişim ETDRS Harf±SOH	p
Yaş: <70 yaş (n:28) ≥70 yaş (n:39)	-4.50±2.50 -4.25±2.88	0.887**
Cinsiyet: Erkek (n:29) Kadın (n:38)	-3.65±3.39 -4.89±2.34	0.99**
Egzersiz: Haftada 1 veya fazla yapan (n:46) Yapmayan (n:21)	-4.82±2.21 -3.33±4.04	0.967**
Sigara öyküsü: Olan (n:45) Olmayan (n:22)	-2.93±2.59 -7.27±2.74	0.573**
Alkol: Haftada 1 ve üzeri içen (n:10) İçmeyen (n:57)	-2.10±1.51 -4.75±2.29	0.707**
Mikronutrisyon: Kullanan (n:41) Kullanmayan (n:26)	-4.48±2.43 -4.46±3.74	0.930**
Multivitamin: Kullanan (n:31) Kullanmayan (n:36)	-5.22±2.83 -3.61±2.75	0.247**
DM: Olan (n:20)	-10.05±2.80	0.051**

Bulgular

Olmayan (n:47)	-1.93±2.46	
HT: Olan (n:42) Olmayan (n:25)	-7.07±2.71 -0.2±2.42	0.005**
KAH: Olan (n:26) Olmayan (n:41)	-2.73±4.05 -5.39±1.95	0.472**
Kolesterol: İlacı kullanan (n:23) Kullanmayan (n:44)	-1.56±3.34 -5.81±2.42	0.390**
Romatolojik hastalık: Olan (n:6) Olmayan (n:61)	2.33±5.75 -5.01±2.07	0.785**
Psikiyatri: İlacı kullanan (n:5) Kullanmayan (n:62)	-0.2±2.74 -4.69±2.10	0.618**

**t*-testi, ** Mann Whitney U testi, EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SOH: Standart Ortalama Hata

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Yaşlanmanın kesin risk faktörü olduğu bilinen bir gerçektir (4). Yaş ile gelişen birçok hastalık gibi oftalmolojide glokom ile beraber YBMD büyük bir hasta popülasyonunu oluşturmaktadır. Genetiğin üzerine birçok çevresel etken ile multifaktöryel olarak tanımlanan bu hastalıkta hastalığın bütün evreleri için de yaş bağımsız bir risk faktörüdür (3). Literatürde sıklığı 65 yaş üzerinde artan ve en çok ortalama 75 yaşta tespit edilen bu hastalık çalışmamızda da benzer olarak bulundu. Hastalarımızın çoğunluğu 70 yaş üzerinde ve ortalama yaş 72 olarak bulundu. Hastalıkla yaşın ilişkisi; hayat boyu azalan tamir mekanizmaları, artmış hücresel artık materyaller; druzenlerin oluşumu ve büyümeleri ile ilişkilendirilmiştir (138). Ancak hastalığın gelişmesi için risk faktörü olarak tanımlanan yaşın tedavi üzerinde ve görsel prognoz üzerinde bir etkisi çalışmamızda tespit edilmedi.

Cinsiyetin YBMD gelişimi ve progresyonu için literatürde çelişkili çalışmalar mevcuttur. Kadın olmanın YBMD riskini arttırdığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (7), ancak menarş ile menopoz arasındaki sürenin arttığı kadınlarda YBMD'nin diğer kadın gruplarına göre daha düşük bulunması da östrojenin ve kadın olmanın koruyucu olabileceği lehine değerlendirilmiştir (139). Aynı çalışmada sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunsa da OR 1.15 gibi düşük bir oranda bulunmuştur. Çalışmamızda ise 2 yıl sonunda görme keskinliğindeki değişim kadınların lehine olarak istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Enjeksiyon sayıları arasında ise anlamlı fark izlenmemiştir.

Aile hikayesi ile ilgili yapılan çalışmalarda kardeşlerde, ebeveynlerde YBMD varlığı %14 YBMD gelişimi riski barındırıp, aile hikayesi bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır (5). YBMD alt tipleri arasında anlamlı fark izlenmemiş olup bütün YBMD evrelerinde anlamlı risk faktörü olarak bilinmektedir. Ayrıca literatürde aile

hikayesinin hastalığın daha erken yaşta başlaması için bir risk faktörü olduğu tanımlanmıştır (137). Ancak sonuçlarımızla kıyaslandığında aile hikayesinin hastalığın başlangıç yaşı üzerine bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda YBMD insidansı ve riskinden farklı olarak YBMD tedavisine yanıtta aile hikayesi araştırılmış ve sonuca etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Genel olarak genetik yatkınlığa ek olarak çevresel ve yaşamsal birden çok faktörden oluştuğu varsayılan YBMD hastalığında ırklara ve yaşam bölgelerine göre risk faktörlerinin çalışmalar arası farklı bulunmasını normal karşılamak gerekir. Patogenezi net aydınlatılamamış olsa da KNV gelişmiş olgularda-yaş tip YBMD hastalığında Bruch membran hasarı ve artmış VEGF yükü hastalık patogenezinde net olarak aydınlatılmıştır (125). Tedavinin de ana bileşenini oluşturan son ortak yol geliştikten ve geri dönüşümsüz hasar başladıktan sonra hastalığın gelişme riski arttıran durumların artık etkisiz kaldığını görmekteyiz.

Vücut kitle indeksi vasküler birçok hastalıkta risk faktörü olarak tanımlanmıştır (140). Etiyolojisinde koroidal akım ve lokalize vasküler faktörlerin etkisi olduğu düşünülen YBMD hastalığında da VKİ ilişkisi araştırılmıştır (141). VKİ >30 üzerinde olanlarda YBMD başlangıç yaşı ortalama 2 yıl daha erken bulunmuş, ayrıca hem kuru hem yaş tip YBMD progresyonunda anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır. Ancak çalışmamızda hastalığın başlangıç yaşına, enjeksiyon sayısına ve görme keskinliğindeki değişime VKİ değerlerinin etkisi olmadığı tespit edilmiştir.

*Egzersiz*in YBMD üzerine etkisini araştıran bir araştırmada YBMD ve geçmişte yapılan egzersiz ve diyetin ileri yaşlarda hastalık insidansı bakılmış (32) ve erkeklerde geçmişinde düzenli ve ağır spor haftada en az 1 gün yapanlarla yapmayanlar arasında tüm YBMD evrelerindeki hastalıkların görülme sıklığında anlamlı bir fark izlenmemiş. Bayanlarda ise geçmişinde düzenli ve ağır spor yapanlarda sadece orta evre YBMD anlamlı olarak düşük bulunmuştur. YBMD'nin kadınlarda daha sık olduğunu ele alınca hasta grubun çoğunluğunu oluşturan kısımda (bayanlarda) egzersizin koruyucu olduğu ve halk sağlığı açısından düzenli egzersizin önerilebileceği sonuç olarak önerilmiştir. Patogenezinde oksidatif stresin arttığı durumlar olan YBMD hastalığında düzenli egzersizin genel sağlık halini korumada ve oksidatif stresi azaltıcı olduğu düşünüldüğünde prognostik etkisi olduğu düşünülebilir ancak çalışmamızda düzenli olarak haftada en az 1 gün egzersiz yapan ve yapmayan gruplar incelendiğinde enjeksiyon sayılarında ve görme keskinliği

üzerinde bir etkisi olmadığı saptanmıştır. Ancak hastalığın başlangıç yaşı düzenli olarak egzersiz yapan grupta şaşırtıcı bir şekilde daha erken bulunmuştur. Buna bilimsel bir açıklama getiremedik.

Eğitim seviyesinin YBMD için bir risk faktörü olabileceği YBMD'nin daha çok gelişmiş ülkelerde olmasıyla akla gelebilir ancak yapılan bir çalışmada eğitim, gelir seviyesi, meslek grubu ve evli olma halinin YBMD'ye bağlı makülopatinin sıklığı ve evresiyle alakası bulunamamıştır (15). Tam aksini iddia eden çalışmalar (16) da mevcut olup düşük eğitim seviyesi (6 yıldan az eğitim) ile erken evre (hafif) YBMD arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (OR 2.2). Düşük sosyoekonomik seviye ile kalp hastalıkları, inme, bazı kanser hastalıklarının sıklığının arttığı bilinmektedir (17), buna sebep olarak düşük sosyoekonomik duruma sahip olan bireylerdeki beslenme alışkanlıkları suçlanmaktadır. Daha çok yağlı ve mineralden fakir beslenme tarzı buna sebep olarak gösterilmektedir. Bu sebeple YBMD ile düşük sosyoekonomik durum arasında bir bağlantı olduğu düşünülmektedir. Ancak hastalığın daha çok gelişmiş ülkelerde görülmesi de sonuçları tartışmaya açık hale getirmektedir. Çalışmamızda 12 yıldan az eğitim alan ve almayan gruplar karşılaştırıldığında hastalığın başlangıç yaşının, yapılan enjeksiyon sayısının ve tedavi sonrası görme keskinliğindeki değişim üzerinde anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. Ancak 12 yıldan daha fazla eğitim alan grupta başlangıç EİDGK daha yüksek olarak bulunmuştur. Buna sebep olarak eğitim seviyesi arttıkça algının artıyor olması ve ufak değişikliklerin hastalar tarafından daha erken fark edilmesi gösterilebilir. Tedavi ile görme keskinliğindeki değişimindeki farkın anlamsız olması da bunu destekler niteliktedir.

Görme keskinliğinin anti-VEGF intravitreal enjeksiyonu ile sham enjeksiyon grubuna göre daha düzeyde tutulabileceği MARINA, PIER gibi çalışmalarla (142) tespit edilmiştir. Aynı çalışmalarda yapılan enjeksiyonlarla hastalığın yavaşlatıldığı hatta düzenli enjeksiyon olan gruplarda 2 yıl sonunda ortalama 2 harf kayıp ile hastalığın durdurulduğu söylenebilir. Çalışmamızda 2 yıllık takiplerde bütün hastalarda ilk 3 ay her ay 1 tane yükleme dozunu takiben klinik muayeneye göre ihtiyaç duyuldukça tekrar enjeksiyon yapılarak tedavi verilmiştir. Tedavi öncesinde çalışma gözlerinde ortalama 28.44 harf olan EİDGK, yapılan tedavilerle 1.yıl ve 2.yıl sonunda başlangıca göre 1 harften daha az düşerek sırasıyla ortalama 29.03 ve 28.05 olarak bulunmuştur. Hastalığın doğal seyrine bırakıldığında yani tedavisiz

bırakıldığında ortalama 21 harf görme kaybı yaptığı bilinmektedir (141). Retina birimimizden takipli hastalarımızın görme kayıplarının oldukça az olduğu gözlenmiştir. Anti-VEGF enjeksiyonu tedavisinin görme keskinliğinin korunmasında oldukça önemli olduğunu çalışmamız desteklemektedir.

Antianjiogenik tedavi ile YBMD patofizyolojisinde suçlanan göz içinde FGF, VEGF, TGF azaltılması ve KNV gerilemesinin sağlanması mümkün olmaktadır. Günümüzde anti-VEGF intravitreal enjeksiyon amaçlı bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept tüm dünya genelinde kullanılmaktadır. Bevacizumabın YBMD intravitreal enjeksiyon tedavisinde endikasyonu olmamasına rağmen en çok kullanılan intravitreal enjeksiyon ajandır (143). Aflibercept ve ranibizumab ise endikasyon onayı olan ancak maliyeti yüksek olan ilaçlardır. Her ikisinin de etkisi ve fiyatı benzer olarak bulunmuştur (144). Ancak yapılan randomize kontrollü çalışmalarda 3 ilacın da görme kazanımının etkisinin benzer olduğu tespit edilmiştir (145,146). Afliberceptin PDGF moleküllerine bağlanması aflibercept için teorik olarak fazladan bir etki oluşmasına sebep olabilir (132), ancak gerçek yaşam verisi olarak etkisi tartışmalıdır. Ülkemizin sağlık politikaları gereği geri ödeme kapsamına alınan ve yeni tanı ile intravitreal enjeksiyon yapılması planlanan kişilerde 3 doz yükleme dozunun bevacizumab olarak zorunlu tutulmasıyla ülkemizde de bevacizumab kullanıma girmiştir. Bölünmüş dozlarda ilaç teminin zorluğuna rağmen steril şartlarda tek flakondan enjektörlere dağıtım ile veya kişi başı 1 adet flakon ile kullanımı yaygın kabul görmüştür. Etkinliği benzer olan bu 3 ilaç ile ilgili tedaviye direnç gelişmesi durumunda ilaçlar arası değişim yapılabilmektedir ancak randomize kontrollü çalışmalarla aralarında anlamlı fark olmadığına binaen çalışmamızda hastalara yapılan anti-VEGF enjeksiyonu etken maddeleri dikkate almadık, enjeksiyon sayılarını değerlendirdik. Hastaların 2 yıllık takibinde ilk yıl ortalama 5.43, 2.yıl sonunda ise ortalama 8.79 enjeksiyon uygulandı. PRN ve Tedavi et ve uzat protokollerine kıyasla ortalama enjeksiyon sayısı hasta başına daha düşük bulunmuştur (129, 130). Anti-VEGF enjeksiyonuna bağlı komplikasyonları düşünüldüğünde gereksiz enjeksiyon da yarar yerine zarar verebilmektedir (131). Kişiselleştirilmiş tedavi birçok hekim ve hasta tarafından tercih edilmektedir ve olumlu sonuç da vermektedir. Görme keskinliğindeki değişimin 2 yıl sonunda olmaması PIER 2 (147) gibi çalışmalarla tedavi ile sağlandığı gösterilmiştir. Çalışmamızda da 2 yıl sonunda görme keskinliğinde değişim olmaması ve harf kaybı

olmaması ele alındığında nispeten daha düşük enjeksiyon sayıları ile görmeyi koruyabilmemiz hasta bazlı kararın oldukça etkin olduğunu göstermektedir. Ayrıca tedavi et ve uzat, PRN veya aylık tedavi gibi daha maliyetli ve sık enjeksiyonlu gruplarla kıyaslandığında klinik karar almaya dayalı tedavi planımızın başarısını göstermektedir.

Bilateral hastalık YBMD'nin seyrinde yaşla beraber artmaktadır, farklı çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur, herhangi bir evrede YBMD hastalığının bilateral olma hali %20-50 arasında değişkenlik göstermektedir, benzer şekilde tek gözünde ileri evre YBMD olan gruplarda da 2.gözlerinde herhangi bir evre YBMD olma hali %27-68 arasında değişkenlik göstermektedir (148). Çalışmamıza dahil edilen 119 hastanın 119 çalışma gözlerinde hastalığın bilateral olma durumu 68 kişide (%57) idi. Hastalığın bilateral olması literatürle uyumlu aralıkta bulunmuştur. Bilateral olan hastalıkta görme keskinliğindeki değişim üzerine bir etki izlenmemiştir ancak yapılan enjeksiyon sayıları bilateral olan grupta anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu durum diğer göze yapılan enjeksiyonların sistemik dolaşıma az da olsa katılması ve serumdaki VEGF seviyesini düşürmesi ile açıklanabilir.

Sigara içmek genel olarak YBMD için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır (18). Benzer şekilde geçmişte sigara içmiş olmak da YBMD başlangıç yaşının daha erken olmasına sebep olmakta ve hastalığın progresyonunu arttırmaktadır ayrıca aktif sigara içenlerde tedaviye yanıt (subretinal sıvının olmaması) hiç içmeyenlere oranla %50 oranında azalmaktadır (19). Literatürde sigara içilmesinin kötü prognostik etkisinin sigaranın enflamasyonu uyarması (19), antioksidanları azaltması , oksidatif stresi artırması, ateroskleroza bağlı vasküler hastalık geliştirmesi ve kompleman yolağını aktive etmesi (138) suçlanmıştır. Çalışmamızda ileri evre YBMD hastalarından oluşan homojen hastalıklı gözler araştırmasında sigara içen grup literatürle uyumlu olarak yaklaşık 5 yıl daha erken yaş tip YBMD hastalığı geliştirmişti. Sigara hiç içmemiş grupta daha geç ve daha iyi prognozlu hastalık gelişmesi halen sigara içenlerin sigara bırakmalarının tedavinin bir parçası olabileceğini düşündürmektedir, ancak çalışmamızda sigara içenlerle içmeyenler arasında tedaviye cevap ile görme keskinliğindeki değişim ve yapılan enjeksiyon sayıları arasında anlamlı bir fark izlenmedi.

Alkol tüketimi YBMD gelişmesi için literatürde genel olarak artmış bir risk içermemektedir şeklinde bilinmektedir (20). Yüksek alkol tüketiminde ise (21)

(günlük 30g ve üzeri) ile YBMD gelişme riski %47 artmış olarak bulunmuştur. Risk miktarın arttırılmasıyla %67'ye kadar çıkmaktadır. Ayrıca günlük 30 gram ve üzerindeki yüksek miktar alkol tüketiminde YBMD'nin daha erken geliştiği bildirilmektedir, ancak çalışmamızda başlangıç yaşları arasında alkol alan ve almayan grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Buna sebep olarak alkol tüketen grubun sosyal içici olması sayılabilir. Alkolün koruyucu olduğuna dair de bir delil bulunamamıştır. Alkole bağlı istatistiksel olarak çoğu çalışmada artmış YBMD oranı tespit edilmese de sigara gibi alkolün de oksidatif stresi arttırarak risk oluşturabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda düşük miktarda (sosyal içici) ve az kişide alkol tüketilmesi de sonuçları literatür ile uyumlu olarak YBMD tedavi ve prognozu açısından anlamsız bulmamıza sebep olmuş olabilir. Alkol bağımlısı olan veya yüksek miktarda alkol tüketen bir grupta çalışmadığımızdan alkol alan ve almayan gruplarda alkole bağlı oksidatif stres düzeyleri arasında büyük bir fark olmadığını varsayabiliriz. Çalışmamızda alkolü yaş tip YBMD hastalarında tedaviye etki ve prognoz ile literatürle uyumlu olarak ilişkisiz bulduk.

Multivitamin ile ilgili yapılan geniş kapsamlı bir seride (50) YBMD insidansı ve prognozunda etkisi olmadığı saptanmış. Vitamin-D ile ilgili yapılan çalışmalarda antiinflamatuvar etkisi olduğu tespit edilmiş (46). Ayrıca vitamin-D ile in vivo hücre kültürlerinde VEGF miktarında azalma tespit edilmiş (47). Geniş kapsamlı bir çalışmada vitamin D kan seviyeleri sadece erken evre YBMD hastalarında düşük bulunmuş. Orta ve ileri evre YBMD hastalarında ise genel popülasyonla anlamlı bir fark izlenmemiştir (48). Ancak yapılan bir meta analizde ise vitamin-D ile YBMD arasında bir ilişki bulunamamıştır (149). Çalışmamızda hasta beyanı ile alınan bilgilere göre düzenli olarak herhangi bir vitamin-D veya multivitamin formülasyonu alan ve almayan gruplarda yaş tip YBMD prognozu ve tedaviye etkisi üzerinde anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Multivitamin formülasyonlarının retina bilinen bir toksisitesi olmadığından alınmasında mahsur olmadığı ancak yaş tip hastalık tedavisinde yerinin olmadığını söyleyebiliriz.

Mikronutrisyon kullanımı AREDS ile gündeme gelen YBMD hastalığında koruyucu nitelikte antioksidan formülasyon bileşimidir (25). Mevcut AREDS-2 önerisi randomize kontrollü çalışmalarla günlük 500 mg C vitamini, 400 IU E vitamini, 2 mg bakır oksit, 10 mg lutein, 2 mg zeaksantin, 80 mg çinko olarak belirlenmiştir. Antioksidan özellikteki C ve E vitamini hastalığın patofizyolojisindeki enflamasyonu

azaltmakta ve hücre tamir mekanizmalarını arttırmaktadır. A vitamini türevi olan lutein ve zeaksantin ise makulada fizyolojik olarak bulunan A vitamini türevleri olması sebebiyle gündeme gelmiştir (150). Daha çok kuru tip YBMD orta evresi için önerilen formülasyonla YBMD progresyonu azaldığı AREDS ile gösterilmiştir ve hastalığa karşı koruyucu olarak tanımlanmıştır (117). Yaş tip hastalık için kan lutein ve zeaksantin seviyelerinin koruyucu olduğu başka bir çalışmada ortaya konmuştur (151). Literatürde A vitamini türevlerinin YBMD gelişme ve progresyonunda etkisiz olduğunu da gösteren çalışmalar mevcuttur (114). A vitaminine ek olarak E vitamini ile de çelişkili sonuçlar içeren çalışmalar mevcuttur (152). Ancak progresyonu azalttığını varsaysak bile ilerleyen yaşla beraber hastalık için nihai son olan coğrafik atrofi veya neovaskülarizasyon gelişmesi durumunda mikronutrisyonun etkisi bilinmemektedir. Diğer gözünde orta veya ileri kuru tip YBMD olup mikronutrisyon tedavisinin devamı endike olan gruplar haricindeki gruplarda yaş tip YBMD başladıktan sonra tedavinin faydası olduğuna dair bizim araştırdığımız kadarıyla bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda herhangi bir mikronutrisyon tedavisini düzenli alan ve almayan gruplarda 2 yıl sonunda anti-VEGF enjeksiyon tedavisinin etkinliğinde ve görme kazanımında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Hastalara ekonomik yük olan mikronutrisyonun yaş tip YBMD hastalarına tavsiye edilmeyebilir.

Beslenme ve YBMD oldukça detaylı incelenmiştir. Moleküler düzeyde besin maddelerinden beslenme alışkanlıklarının gruplandırılmasına kadar geniş bir yelpazede çalışmalar yapılmıştır. Akdeniz tipi diyetin YBMD üzerine etkisini araştıran bir çalışmada YBMD üzerine olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir (43). Taze meyve ve sebze, tam taneli tahıl ürünleri, kuruyemiş, baklagiller, kırmızı et ve alkolden oluşan akdeniz tipi diyetin tüketim sıklığına ve genel olarak diyetin uygunluğu kıyaslanmıştır. Diyete uyum ne kadar fazla ise 10 yıl boyunca incelenen hastalarda o derece daha az coğrafik atrofi ve neovasküler YBMD gelişme riskinde düşüş olduğu bulunmuştur. Ayrıca diyet ile büyük druzen görülme sıklığı da ters orantılı bulunmuştur. Bulgular orta ve ileri evre YBMD için akdeniz tipi diyetin koruyucu olduğu lehine izlenmiştir. Aynı çalışmada akdeniz tipi diyeti olan kişilerde mikronutrisyonda alıma bakılmış ve alınan mikronutrisyon ile sonuçlar arasında bir fark izlenmemiş, bu da AREDS 1 veya 2 formül mikronutrisyonun benzer etkiye sahip olduğunu destekler niteliktedir. Ayrıca aynı çalışmada eş zamanlı multivitamin

tedavi alanlarda sonuçların benzer olduğu bulunmuştur. Akdeniz tipi diyetin koruyucu olduğu kişilerde CFH koruyucu geninin bulunması diyetin sadece bu alele sahip bireylerde işe yaradığı veya daha fazla işe yaradığı sonucunu akla getirmiştir. Ancak besinlerin kendi aralarında ve gastrointestinal sistem üzerinde olan etkileşimler tespiti yapılamadığından tam olarak hangisine bağlı ve ne şekilde etki ettiği söylenememektedir. Ayrıca besin YBMD ilişkisinde yapılan başka bir çalışmada (44) YBMD hastalarında ortalama daha az sebze tüketimi tespit edilmiştir. Ayrıca toplamda alınan antioksidan miktarı (özellikle vitamin A) da daha az bulunmuştur. Balık omega 3 açısından en zengin ve en çok tüketilen besinlerden biridir (154). AREDS ile haftalık en az 2 porsiyon balık tüketimiyle yaş tip YBMD gelişme riskinde anlamlı azalma tespit edilmiş ancak yaş tip geliştikten sonra önemi bilinmemekte. Sağlıksız beslenmeyle oksidatif stresin arttığı buna bağlı obezite ve birçok hastalığın ortaya çıktığı bilinmektedir (153). Patofizyolojisinde oksidatif stresin artması ve inflamasyona bağlı Bruch membranı hasarı olduğu düşünülen YBMD hastalığında sağlıklı beslenmenin rolü olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda gruplarda taze meyve sebze, et, turunç tüketiminin sorgulamasında tüketmeyen grubun olmaması veya çok az sayıda olmasından dolayı istatistiksel analiz yapılamadı. Bütün yaş tip YBMD hastalarında akdeniz tipi diyetine benzer bir beslenme alışkanlığının olması ise koruyuculuğunu geçersizleştirmekte, ancak örneklemimizin küçük olması ve kontrol grubunun olmaması da sonucumuzun rastlantısal olabileceğini akla getirmektedir. Benzer şekilde balık tüketiminin sorgulanığı çalışmamızda haftalık en az 1 porsiyon tüketenlerle tüketmeyenler arasında tedaviye yanıt arasında bir fark izlenmedi.

Diabetes mellitus ile ilgili yapılan çalışmalarda YBMD ile ilişkisiz bulunmuştur (29, 30). Ancak DM varlığının hem yaş hem kuru tip YBMD insidansı için artmış risk faktörü olduğunu söyleyen çalışmalar da vardır, ancak sonuçlar anlamlı bulunmamıştır (155). Yaş tip YBMD ve diyabetik retinopati patogenezinde VEGF salınımı artmış olup tedavinin ana bileşeni olarak anti-VEGF enjeksiyonları kullanılmaktadır. Vaskülarizasyonun kaynaklarının farklı olmasına rağmen tedavilerindeki bu benzerlik de YBMD hastalarında DM hastalığının eşlik etmesinin prognostik olabileceğini akla getirmektedir. Çalışmamızda da DM varlığıyla yaş tip YBMD tedavisi ve görme keskinliğindeki değişim üzerine anlamlı sonuçlar

bulunamamıştır. Neovaskularizasyonun YBMD de koroidal, DM de retinal olması hastalıkların birbiriyle alakasını azaltmaktadır.

Hipertansiyon ve YBMD hastalığının insidansı ve progresyonu arasında zayıf ilişki bulunmuştur, ancak ateroskleroz ile ileri evre YBMD sıklığının arttığı tespit edilmiştir (26). YBMD gibi HT sıklığı da yaşla beraber artmaktadır, ayrıca her 2 hastalıkta da koroidal akımın azalttığı bilinmektedir (156). Azalan koroidal akımının hem yaş hem kuru tip YBMD etyolojisinde ana faktör olduğu düşünülmektedir (157). Ayrıca HT ve YBMD her ikisi için de ortak bir inflamatuvar mediatör de anjiotensin 2 nin gözde de bulunmasıdır (157). Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin proinflamatuvar etkisiyle fibrosis ve hücrel çoğalmayı arttırdığı bilinmektedir (158). HT hastalığında retinal patolojilerine RAAS ile olduğu düşünülmektedir. Her 2 hastalık için de son aşama olan VEGF salınımıyla neovaskularizasyon ve vasküler sızıntı olduğundan dolayı hastalıkların birbirinin şiddetini arttıracığı düşünülebilir. Kliniğe yansımaları teoriyle uyuşmayıp birbiriyle alakasız sonuçlar elde edilmiştir. Hem yaş hem kuru tip YBMD ile HT hastalığının ilişkisi net olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmamızda da HT ile yaş tip YBMD tedavisi ve prognozu arasında bir ilişki kurulamamıştır. Sadece hipertansiyonu olan grupta hastalığın başlangıç yaşı diğer gruptan daha yüksek bulunmuş ve HT hastalığının yaş tip YBMD için koruyucu olabileceği izlenimi vermektedir. Sonuçları daha doğru değerlendirmek için benzer başka çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kalp hastalıkları etyolojisinde yer alan birçok risk faktörünün kiminin YBMD açısından anlamlı kiminin anlamsız olmasına rağmen yapılan bir çalışmada koroner arter hastalığı ile YBMD arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır, muhtemel sebep olarak da YBMD patofizyolojisinin net olarak aydınlatılamaması suçlanmıştır (31). Ancak KAH hastalarında yaşla beraber sistemik arterlerin duvarlarının içinde lipid birikimi ve YBMD hastalarında Bruch membranı ve sklerada esterleşmiş lipid zengin birikimlerle apolipoprotein B birikimi ile druzenlerin oluşumu benzerlik göstermektedir (160). Her iki hastalıkta da hastalıklı arterlerde artmış vasküler direnç ile damar içi basınç artmakta ve akım azalmaktadır (161). Bu hipotezle yapılan bir çalışmada YBMD insidansını KAH hafifçe arttırdığını tespit edilmiştir (162). Çalışmamızda kalp hastalığı olanlarda YBMD insidansı kontrol grubu olmadığından yapılamadı. Tedaviye kalp hastalıklarının etkisi ve görme keskinliği üzerindeki değişim üzerinde bir etki saptanmadı. Ancak kalp hastalığı olanlarda hastalığın

başlangıç yaşı şaşırtıcı olarak daha ileri bulundu, hipertansiyon gibi yaş tip YBMD için koruyucu izlenimini vermemekteyse de bu bulgunun araştırılması için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kolesterol seviyesi ve YBMD arasında yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur (28, 29). Kolesterol ve lipid metabolizması uzun süre YBMD için risk faktörü olarak düşünülmüştür (163). Bruch zarındaki kalınlaşma ve RPE altındaki birikimlerin lipitlere bağlı olduğu daha önceki çalışmalarla tespit edilmiştir (164). Depolanan bu lipidlerin kandaki miktarının fazla olmasından dolayı olduğu hipoteziyle yapılan epidemiyolojik çalışmalar ise aksi yönde sonuçlanmıştır (165). Nitekim bizim çalışmamızda da kolesterol hastalığı olan ve ilaç kullanan hasta grubuyla diğer grup arasında tedaviye yanıt ve görsel prognoz açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Benzer şekilde yaş tip YBMD başlangıç yaşları arasında da anlamlı fark izlenmemiştir.

BPH ve prostat kanserinde de YBMD patogenezi ile benzer şekilde oksidatif stresin arttığı durumlar ileri sürülmüştür, ayrıca prostat kanserli olgularda yapılan bir çalışmada hastalarda YBMD sıklığının normal popülasyona oranla 1.25 kat daha sık görüldüğü izlenmiş (33). Aynı çalışmada prostat kanserli olgularda androjen azaltıcı hormon tedavisi alan ve almayan olarak bölündüğünde tedavi alan grupta YBMD sıklığının daha az olduğu tespit edilmiş. Testosteron azalmasıyla insülin direncinin artması, metabolik sendromun gelişmesi, oksidatif stresin artması bilinmekteyken beklenenin aksine tedavi alıp testosteron seviyeleri daha düşük olan grupta YBMD sıklığının daha az olması şaşırtıcı bulunmuş. Yapılan hayvan deneylerinde dihidrotestosteronun oksidatif stresi arttırdığı tespit edilmiş bunun da YBMD sıklığının prostat kanserli olgularda artmasına da muhtemel sebep olduğu öne sürülmüş (171, 172). Prostat kanseri gibi benign prostat hipertrofisi de androjen özellikle dihidrotestosteron bağımlı bir hastalıktır. *BPH* ve YBMD üzerine yapılan bir çalışma olmasa da yaş boyu birikimli androjene maruziyeti dolaylı olarak gösterebileceğinden çalışmamızda bilinen *BPH* hastalarını dahil ettik. Yapılan istatistiksel sonuçlar ise YBMD insidansını arttıran testosteron bağımlı prostat kanseri hastalığının aksine yaş tip YBMD prognoz ve tedavisi üzerinde *BPH* hastası olmanın ek risk barındırmadığını tespit ettik. Ancak testosteronun lokalize ekilerinin net anlaşılmadığı bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

HRT veya oral kontraseptif kullanımı ile ilgili yapılan bir çalışmada YBMD riskine karşı koruyucu olduğu söylenmektedir (7) , koruyuculuğunun özellikle yumuşak tip druzen ile orta YBMD hastalığı için OR 0.5 olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada ileri YBMD hastası olan hiç bir kadında oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi kullanma öyküsü bulunmaması da bu düşüncüyü destekler niteliktedir. Başka bir çalışmada erken menopoz ile YBMD prevalansında artış olduğu tespit edilmiştir (8). Tahmini mekanizması ise azalmış östrojenin matriks metalloproteinaz 2 nin azalmasına sebep olduğu bunun da RPE ve Bruch membranındaki tip 4 kollajenin yıkımında görev aldığı dolayısıyla RPE altında birikimlerin/druzenlerin artabileceği aynı çalışmada öne sürülmüştür. Başka bir çalışmada kadınlarda menopoz sonrası hormon replasman tedavisi YBMD gelişmesine etkisi kısmi koruyucu olarak bulunmuş (9). Literatürde çelişkili sonuçlar mevcut olup YBMD üzerine etkisi olmadığını söyleyen çalışmalar da mevcuttur (114). Ancak *HRT* kullanan kadınlarda eğitim seviyesinin daha yüksek olması, VKİ'nin daha düşük bulunması, DM ve HT gibi sistemik hastalıkların daha az bulunması, histerektomi öyküsünün daha sık bulunması başka bir çalışmada tespit edilmiş ve *HRT* kullanan bayanlardaki ek hastalıklarda bias oluşturabileceği yönünde ve bulunacak sonuçları tartışmalı hale getirebileceği söylenmektedir (173). Aynı çalışmada *HRT* kullananlarda sadece büyük druzenlerin sıklığı daha az bulunmuş, YBMD'nin ise bütün evrelerinin insidansında *HRT* kullanmayan gruplarla benzer sonuçlar bulunmuş. YBMD insidansı ve progresyon riskini değiştirmedini söyleyen çalışmalar da mevcuttur (139). Bizim de çalışmamızda *HRT*'nin yaş tip YBMD görsel prognoz üzerine etkisi incelediğimizde gruplar arası anlamlı farklar olmadığı izledik. Ancak hastaların enjeksiyon sayıları *HRT* alanlarda daha düşük bulunmuştur. *HRT* kullananlarda daha küçük druzen olması gibi gelişen KNV de daha az enjeksiyonla tedavi edildiğinden daha hafif olarak düşünülebilir. Östrojenin lokalize etkilerinin net anlaşılmadığı bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Romatolojik rahatsızlıkların bağışıklık sisteminin fazla çalışmasından kaynaklandığı ve tedavide de bağışıklık sistemi baskılayıcı ilaçların kullanıldığı uzun süredir bilinmektedir (166). Bruch membranı kalınlaşmasıyla RPE altındaki atık materyal birikim daha önce detaylı bahsedilmiştir. Yaşın bağımsız risk faktörü olması yanında biriken materyalin lokalize inflamasyon ve inflamuar mediatörlerle arttığı çalışmalarla tespit edilmiştir (167). Her iki tip YBMD hastalığında da kompleman

sisteminin arttığı bilinmektedir. Ayrıca YBMD ile ilgili yapılan gen analizlerinde kompleman sisteminde düzenleyici role sahip olan genlerin CFH ve ARMS2'nin mutasyonları da enflamasyonun YBMD patogeneğinde etkin rolünü desteklemektedir (51). İnflamasyon ve göz denilince akla ilk gelen hastalık olan üveit hastalarında yapılan bir çalışmada; üveitli gözlerde kuru tip YBMD'nin insidansının daha az olduğu tespit edilmiştir (168). Buna sebep olarak da sistemik uzun süre bağışıklık sistemi baskılanmasının etken olduğu ileri sürülmüştür. Benzer şekilde romatoid artrit ve HLA B27 spektrumundaki hastalarda YBMD insidansının arttığı tespit edilmiştir (169). Bütün bu bilgiler ışığında üveit kadar güçlü ilişki olmasa da YBMD'nin de otoimmünite kaynaklı olduğu savunulmaktadır (169). Çalışmamızdaki hastalara bilinen herhangi bir romatolojik rahatsızlıkları ve buna yönelik immunsupresyon tedavisi alıp almadıkları sorgulanmış ve hastalar 2 gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında yapılan değerlendirmede ise tedavi ve prognoz açısından romatolojik rahatsızlıkların YBMD üzerinde anlamlı etkisi olmadığı gözlenmiştir. Romatolojik hastalıkların çok geniş bir yelpaze hastalık grubu olması ve hastalıkların tedavilerinde modern çağda belirgin farklar olması çalışmamızın sonuçlarını değersizleştirmekte ve özellikle alt grup analizlerinin daha anlamlı olacağını düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızda gen analizi verilerinin olmaması da bias olarak çalışma sonuçları üzerinde etkisini gözden kaçırmamıza sebep olmaktadır.

Psikiyatrik hastalık sorgulamamızı YBMD hastalarında artan görme kaybıyla gelişebilen depresyonu tespit etmek için yaptık. Psikiyatrik hastalıklarla YBMD arasında anlamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Daha çok YBMD geliştikten sonraki antidepresan kullanımına ve etkinliğine yönelik çalışmalar mevcuttur (170). Hastalarımızın çoğunluğunun antidepresan kullanım öyküsü olmamasını akrabalık bağları kuvvetli olan bir millet olmamızın insan sağlığı ve psikolojisini desteklemesinden kaynaklandığını düşündük. Ağır görme kayıpları olsa da sosyal desteğin önemini görmüş olduk.

Hastaların sadece 1 gözünün çalışmaya aldık. Buna sebep olarak vücutta çift sayıda bulunan organlarda her ikisinde de hastalık olmayabileceği, hastalık evresinin asimetrik olabileceği veya tedavinin farklı olabileceği sebepleriyle istatistiksel hatayı azaltmak adınadır (174). Çift organ bias denen bu durumu engellemek adına her kişi için bir taraf seçilebilir, bazı sonuçlar feda edilse de istatistiki güç artırılabilir. Biz de

Çalışmamızda hastaların daha kötü olan veya daha uzun süre tedavi alan gözlerini çalışma gözü olarak belirledik ve diğer gözlerini çalışmaya dahil etmedik.



5.2 SONUÇLAR

Çalışmamız patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamış, daha çok multifaktöriyel ve genetik alt yapısı olduğu varsayılan YBMD hastalığında bilinenden çok bilinmeyen varlığına bir delil olmakta. YBMD için yaş gibi sigara da kesin risk faktörüdür. YBMD hastalığının gelişmesi için risk faktörü olarak görülen sistemik faktörlerin, kuru tip YBMD tedavisinde kullanılan vitamin desteklerinin veya koruyucu olduğuna inanılan akdeniz tipi diyetinin yaş tip YBMD geliştikten sonra tedavi üzerine bir etkisi olmadığını göstermekteyiz. Yaş tip YBMD geliştikten sonra koroidal neovaskülarizasyonun şiddeti ile lokal faktörlerin sistemik faktörlerden daha etkili olduğu gözlenmiştir. Gözün immunolojik ayrıcalığı olduğu gibi kan retina bariyeri ile de sistemik faktörlerden daha az etkilenmektedir. Ayrıca anti VEGF enjeksiyon protokollerine karşı düşse de klinik muayeneye dayalı kararlar vererek yapılan daha az enjeksiyon sayısı ile hastalığın seyri benzer şekilde durdurulabilmektedir.

Kaynaklar

1. Wong WL et al. Global prevalence of age related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040; a systematic review and meta analysis. *Lancet Glob Health*. 2014 Feb;2(2):e106-16
2. Tomany SC et al, Risk factors for incident age related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology*. 2004 Jul; 111(7):1280-7
3. Seddon JM et al, Risk models for progression to advanced age related macular degeneration using demographic, environmental, genetic, ocular factors. *Ophthalmology*. 2011 Nov; 118(11):2203-11
4. C Apaydın AB. Temel Göz Hastalıkları, 1. Ankara: Güneş Kitabevi; 2001. 3-25–682 p
5. Shahid H, Khan JC, Cipriani V, Sepp T, Matharu BK, Bunce C, Harding SP, Clayton DG, Moore AT, Yates JR; Genetic Factors in AMD Study Group. Age-related macular degeneration: the importance of family history as a risk factor. *Br J Ophthalmol*. 2012 Mar;96(3):427-31
6. Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, et al. Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1646e51
7. Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, Azen SP, Varma R. Smoking, alcohol intake, estrogen use, and age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2006 Jan;141(1):79-87
8. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1701–1708
9. Abramov Y et al, The effect of hormone therapy on the risk for age related maculopathy in postmenopausal women. *Menopause*. 2004 Jan-Feb;11(1):62-8
Friedman DS et al, Racial differences in the prevalence of age related macular

- degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology*. 1999 Jun;106(6):1049-55
10. Fisher DE, Klein BE, Wong TY, et al. Incidence of Age-Related Macular Degeneration in a Multi-Ethnic United States Population: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1297-1308
 11. Chang MA, Bressler SB, Munoz B, West SK. Racial differences and other risk factors for incidence and progression of age related macular degeneration: Salisbury Eye Evaluation (SEE) Project. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:2395–2402
 12. Jampol LM, Tielsch J. Race, macular degeneration, and the Macular Photocoagulation Study. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:1699 –1700
 13. Klein R, Knudtson MD, Klein BE, et al. Inflammation, complement factor h, and age-related macular degeneration: the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. *Ophthalmology* 2008;115:1742–1749
 14. Tisi A et al, Nanoceria particles are an eligible candidate to prevent age related macular degeneration by inhibiting retinal pigment epithelium cell death and autophagy alterations. *Cells*. 2020 Jul 04;9 (7)
 15. Xu L, Li Y, Zheng Y, Jonas JB. Associated factors for age related maculopathy in the adult population in China: the Beijing Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1087–90
 16. Dragano N, Verde PE, Moebus S, et al. Subclinical coronary atherosclerosis is more pronounced in men and women with lower socio-economic status: associations in a population-based study. *Coronary atherosclerosis and social status*. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:568–74
 17. Klein R et al, Ten year incidence of age related maculopathy and smoking and drinking: the Beaver Dam Eye Study. *Am. J. Epidemiol.* 2002 01;156(7):589-98
 18. Detaram HD, Joachim N, Liew G, Vu KV, Burlutsky G, Mitchell P, Gopinath B. Smoking and treatment outcomes of neovascular age-related macular degeneration over 12 months. *Br J Ophthalmol*. 2020 Jul;104(7):893-898

19. Age Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age related macular degeneration. A case control study in the age related eye disease study: Age Related Eye disease Study Report Number 3. *Ophthalmology*. 200 Dec;107(12):2224-32
20. Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH. Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2008 Apr;145(4):707-715. doi: 10.1016/j.ajo.2007.12.005
21. Cederbaum AI. Role of lipid peroxidation and oxidative stress in alcohol toxicity. *Free Radic Biol Med* 1989;7:537– 539
22. Bora PS, Kaliappan S, Xu Q, et al. Alcohol linked to enhanced angiogenesis in rat model of choroidal neovascularization. *FEBS J* 2006;273:1403–1414
23. Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, Azen SP, Varma R. Smoking, alcohol intake, estrogen use, and age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2006 Jan;141(1):79-87
24. Age Related Eye Disease Study Research Group. AREDS report no 22. *Arch. Ophthalmol*. 2007 Sep; 125(9):1225-32
25. Delcourt C et al, POLA Study Group. Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age related macular degeneration. *Ophthalmic Epidemiol*. 2001 Sep;8(4):237-49
26. Katsi VK, Marketou ME, Vrahatis DA, Manolis AJ, Nihoyannopoulos P, Tousoulis D, Vardas PE, Kallikantzaros I. Essential hypertension in the pathogenesis of age-related macular degeneration: a review of the current evidence. *J Hypertens*. 2015 Dec;33(12):2382-8
27. HDL-cholesterol levels and risk of age-related macular degeneration: a multiethnic genetic study using Mendelian randomization Fan Q, Maranhville JC, Fritsche L, Sim X, Cheung CMG, Chen LJ, Gorski M, Yamashiro K, Ahn J, Laude A, Dorajoo R, Lim TH, Teo YY, Blaustein RO, Yoshimura N, Park KH, Pang CP, Tai ES, Khor CC, Wong TY, Runz H, Cheng CY.. *Int J Epidemiol*. 2017 Dec 1;46(6):1891-1902

28. Van Leeuwen R et al, Cholesterol and age related macular degeneration: is there a link? *Am. J. Ophthalmol.* 2004 Apr;137(4):750-2
29. Chen X, Rong SS, Xu Q, Tang FY, Liu Y, Gu H, Tam PO, Chen LJ, Brelén ME, Pang CP, Zhao C. Diabetes mellitus and risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Sep 19;9(9):e108196
30. Keilhauer CN, Fritsche LG, Guthoff R, Haubitz I, Weber BH. Age-related macular degeneration and coronary heart disease: evaluation of genetic and environmental associations. *Eur J Med Genet.* 2013 Feb;56(2):72-9
31. McGuinness MB, Karahalios A, Simpson JA, Guymer RH, Robman LD, Hodge AM, Cerin E, Giles GG, Finger RP. Past physical activity and age-related macular degeneration: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Br J Ophthalmol.* 2016 ;100(10):1353-8
32. Lin SY, Lin CL, Chang CH, Wu HC, Lin CH, Kao CH. Risk of age-related macular degeneration in patients with prostate cancer: a nationwide, population-based cohort study. *Ann Oncol.* 2017 1;28(10):2575-2580
33. Raman R, Pal SS, Ganesan S, Gella L, Vaitheeswaran K, Sharma T. The prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in rural-urban India, Sankara Nethralaya Rural-Urban Age-related Macular degeneration study, Report No. 1. *Eye (Lond).* 2016 May;30(5):688-97
34. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Meuer SM, Huang GH. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2002; 109: 1767–1779
35. Piermarocchi S, Segato T, Scopa P, Masetto M, Ceca S, Cavarzeran F et al. The prevalence of age-related macular degeneration in Italy (PAMDI) study: report 1. *Ophthalmic Epidemiol* 2011; 18: 129–136
36. Latałska M, Matysik-Woźniak A, Bylina J, Latałski M, Rejda R, Mackiewicz J, Jarosz MJ. Wet age-related macular degeneration (wet AMD) in rural and urban inhabitants in south-eastern Poland. *Ann Agric Environ Med.* 2013;20(4):726-30

37. Augood C, Chakravarthy U, Young I, Vioque J, de Jong PT, Bentham G, Rahu M, Seland J, Soubrane G, Tomazzoli L, Topouzis F, Vingerling JR, Fletcher AE. Oily fish consumption, dietary docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid intakes, and associations with neovascular age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr.* 2008 Aug;88(2):398-406
38. Chong EW, Simpson JA, Robman LD, Hodge AM, Aung KZ, English DR, Giles GG, Guymer RH. Red meat and chicken consumption and its association with age-related macular degeneration. *Am J Epidemiol.* 2009 Apr 1;169(7):867-76
39. Arnarsson A, Sverrisson T, Stefa'nsson E, et al. Risk factors for five-year incident age-related macular degeneration: The Reykjavik Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2006;142(3): 419–428
40. Balder HF, Vogel J, Jansen MC, et al. Heme and chlorophyll intake and risk of colorectal cancer in the Netherlands cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(4):717–725
41. Lu M, Kuroki M, Amano S, et al. Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. *J Clin Invest.* 1998;101(6):1219–1224
42. Keenan TD, Agrón E, Mares J, Clemons TE, van Asten F, Swaroop A, Chew EY; Age-Related Eye Disease Studies (AREDS) 1 and 2 Research Groups. Adherence to the Mediterranean Diet and Progression to Late Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Studies 1 and 2. *Ophthalmology.* 2020 Nov;127(11):1515-1528
43. Kim EK, Kim H, Kwon O, Chang N. Associations between fruits, vegetables, vitamin A, β -carotene and flavonol dietary intake, and age-related macular degeneration in elderly women in Korea: the Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Eur J Clin Nutr.* 2018 Jan;72(1):161-167
44. Cho E, Seddon JM, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Prospective study of intake of fruits, vegetables, vitamins, and carotenoids and risk of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 883–892

45. Topilski I, Flaishon L, Naveh Y, Harmelin A, Levo Y, Shachar I. The anti-inflammatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on Th2 cells in vivo are due in part to the control of integrin-mediated T lymphocyte homing. *Eur J Immunol* 2004 Apr;34(4):1068-1076
46. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, Noonan K, Mills PG, Syndercombe-Court D, et al. Circulating MM P9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM* 2002 Dec;95(12):787-796
47. Kan E, Kan EK, Yücel ÖE. The Possible Link Between Vitamin D Levels and Exudative Age-related Macular Degeneration. *Oman Med J.* 2020 Jan 5;35(1):e83
48. Golan S, Shalev V, Treister G, Chodick G, Loewenstein A. Reconsidering the connection between vitamin D levels and age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2011 Sep;25(9):1122-1129
49. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7(7):CD000253
50. Johnson LV et al., Complement activation and inflammatory processes in drusen formation and age related macular degeneration. *Exp. Eye Res.* 2001 Dec;73(6):887-96
51. Global Vision Database. Available at: <http://www.globalvisiondata.org>. Accessed June 21, 2017
52. Wong WL et al. Global prevalence of age related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040; a systematic review and meta analysis. *Lancet Glob Health.* 2014 Feb;2(2):e106-16
53. Al Gwairi O, Thach L, Zheng W, Osman N, Little PJ. Cellular and molecular pathology of age-related macular degeneration: Potential role for proteoglycans. *J Ophthalmol.* 2016 Aug;2016(2913612):1–7
54. Ding X, Patel M, Chan CC. Molecular pathology of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2009;28(1):1-18. doi:10.1016/j.preteyeres.2008.10.001

55. Sivaprasad S, Chong NV. The complement system and age-related macular degeneration. *Eye*. 2006 Jan;20:867–872
56. Edwards A, Ritter R, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement actor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science*. 2005 Apr;308(5720):421–424
57. Seddon JM, Francis PJ, George S, Schultz DW, Rosner B, Klein ML. Association of CFH Y402H and LOC387715 A69S with progression of age-related macular degeneration. *JAMA*. 2007;297(16):1793–1800
58. Grassi MA, Fingert JH, Scheetz TE, Roos BR, Ritch RR, West SK, et al. Ethnic variation in AMD-associated complement factor H polymorphism p.Tyr402His. *Human Mutation*. 2006 Sep;27(9):921–925
59. Hagstrom SA, Ying GS, Pauer GJT, Sturgill-Short GM, Huang J, Maguire MG, et al. VEGFA and VEGFR2 gene polymorphisms and response to anti-vascular endothelial growth factor therapy. *JAMA Ophthalmol*. 2014 May;132(5):521–527
60. Friedman E. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2000;130:658-663
61. Maguire P. Geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Am. J. Ophthalmol*. 1986 Nov 15;102(5):621-5
62. Grossniklaus HE, Martinez JA, Brown VB, Lambert HM, Sternberg P Jr, Capone A Jr, et al. Immunohistochemical and histochemical properties of surgically excised subretinal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 1992;114(4):464-472
63. Age Related Eye Disease Study Research Group system for classifying age related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: *Am. J. Ophthalmol*. 2001 Nov; 132(5):668-81
64. Sarks S, Cherepanov S, Killingsworth M, Sarks J. Relationship of basal laminar deposit and membranous debris to the clinical presentation of early age-related macular degeneration. *Inv Ophthal Vis Sci*. 2007;48(3):968-977

65. Abdelsalam A, Zarbin MA. Review of druzen pathogenesis, natural history and laser photocoagulation- induced regression in age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 1999;44(1):1-29
66. Zayit Soudry S. Retinal pigment epithelial detachment. *Surv. Ophtalmol*. 2007 May-Jun;52(3):227-43
67. Ferris III FL, Wilkinson CP, Bird A, et al: Clinical Classification of Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol*. 2013;120:844-851.
68. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee LY, Chew EY, Lindblad AS, et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS report no. 18. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(11):1570-1574
69. Green RW. Histopathology of age-related macular degeneration. *Mol Vis*. 1999;5:27
70. Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997;123:199–206
71. Seddon JM, Cote J, Page WF, Aggen SH, Neale MC. The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *Arch Ophthalmol* 2005;123:321–327
72. Seddon JM, Afshari MA, Sharma S, Bernstein PS, Chong S, Hutchinson A et al. Assessment of mutations in the best macular dystrophy (VMD2) gene in patients with adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy, age-related maculopathy, and bull's eye maculopathy. *Ophthalmology* 2001;108:2060–2067
73. Fisher SA, Abecasis GR, Yashar BM, Zare Parsi S, Swaroop A, Iyengar SK et al. Meta-analysis of genome scans of age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2005;14:2257–2264
74. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:419–421

75. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385–389
76. Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006;38:458–462
77. Yates JR, Sepp T, Matharu BK, Khan JC, Thurlby DA, Shahid H et al. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2007;357:553–561
78. Dinu V, Miller PL, Zhao H. Evidence for association between multiple complement pathway genes and AMD. *Genet Epidemiol* 2007;31:224–237
79. Fagerness JA, Maller JB, Neale BM, Reynolds RC, Daly MJ, Seddon JM. Variation near complement factor I is associated with risk of advanced AMD. *Eur J Hum Genet* 2009;17:100–104
80. Ennis S, Jomary C, Mullins R, Cree A, Chen X, Macleod A et al. Association between the SERPING1 gene and age-related macular degeneration: a two-stage case-control study. *Lancet* 2008;372:1828–1834
81. Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, Chapin EA, Johnson PT, Curletti CR et al. The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: hypothesis revisited. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:95–112
82. Mullins RF, Russell SR, Anderson DH, Hageman GS. druzens associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. *FASEB J.* 2000 May;14(7):835-46
83. Warwick A, Khandhadia S, Ennis S, Lottery A. Age-related macular degeneration: a disease of systemic or local complement dysregulation? *J Clin Med* 2014;3:1234–1257
84. Bomback AS, Smith RJ, Barile GR, Zhang Y, Heher EC, Herlitz L et al. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:748–756

85. Khandhadia S, Hakobyan S, Heng LZ, Gibson J, Adams DH, Alexander GJ et al. Age-related macular degeneration and modification of systemic complement factor H production through liver transplantation. *Ophthalmology* 2013;120:1612–1618
86. Johnson PT, Betts KE, Radeke MJ, Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV. Individuals homozygous for the age-related macular degeneration risk-conferring variant of complement factor H have elevated levels of CRP in the choroid. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:17456–17461
87. Clark SJ, Perveen R, Hakobyan S, Morgan BP, Sim RB, Bishop PN et al. Impaired binding of the age-related macular degeneration-associated complement factor H 402H allotype to Bruch's membrane in human retina. *J Biol Chem* 2010;285:30192–30202
88. Kelly U, Yu L, Kumar P, Ding JD, Jiang H, Hageman GS et al. Heparan sulfate, including that in Bruch's membrane, inhibits the complement alternative pathway: implications for age-related macular degeneration. *J Immunol* 2010;185:5486–5494
89. Weissman D, Hartvigsen K, Lauer N, Bennett KL, Scholl HP, Charbel Issa P et al. Complement factor H binds malondialdehyde epitopes and protects from oxidative stress. *Nature* 2011;478:76–81
90. Nan R, Farabella I, Schumacher FF, Miller A, Gor J, Martin AC et al. Zinc binding to the Tyr402 and His402 allotypes of complement factor H: possible implications for age-related macular degeneration. *J Mol Biol* 2011;408:714–735
91. Mullins RF, Schoo DP, Sohn EH, Flamme-Wiese MJ, Workalemahu G, Johnston RM et al. The membrane attack complex in aging human choriocapillaris: relationship to macular degeneration and choroidal thinning. *Am J Pathol* 2014;184:3142–3153
92. Mullins RF, Dewald AD, Streb LM, Wang K, Kuehn MH, Stone EM. Elevated membrane attack complex in human choroid with high risk complement factor H genotypes. *Exp Eye Res* 2011;93:565–567

93. Yang Z, Camp NJ, Sun H, Tong Z, Gibbs D, Cameron DJ et al. A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age related macular degeneration. *Science* 2006;314:992–993
94. Grassmann F, Heid IM, Weber BH. International AMD Genomics Consortium (IAMDGC). Recombinant haplotypes narrow the ARMS2/HTRA1 association signal for age-related macular degeneration. *Genetics* 2017;205:919–924
95. Fritsche LG, Chen W, Schuh M, Yaspan BL, Yu Y, Thorleifsson G et al. Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2013;45:433–439 439e1-2
96. Fritsche LG, Igl W, Bailey JN, Grassmann F, Sengupta S, Bragg-Gresham JL et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet* 2016;48:134–143
97. Eichler EE, Flint J, Gibson G, Kong A, Leal SM, Moore JH et al. Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease. *Nat Rev Genet* 2010;11:446–450
98. Gibson G. Rare and common variants: twenty arguments. *Nat Rev Genet* 2012;13:135–145
99. Sobrin L, Maller JB, Neale BM, Reynolds RC, Fagerness JA, Daly MJ et al. Genetic profile for five common variants associated with age-related macular degeneration in densely affected families: a novel analytic approach. *Eur J Hum Genet* 2010;18:496–501
100. Saksens NT, Geerlings MJ, Bakker B, Schick T, Daha MR, Fauser S et al. Rare genetic variants associated with development of age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:287–293
101. Ferrara D, Seddon JM. Phenotypic characterization of complement factor H R1210C rare genetic variant in age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:785–791
102. Warwick A, Gibson J, Sood R, Lottery A. A rare penetrant TIMP3 mutation confers relatively late onset choroidal neovascularization which can mimic age-related macular degeneration. *Eye* 2016;30:488–491

103. Chiu CJ, Mitchell P, Klein R, Klein BE, Chang ML, Gensler G et al. A risk score for the prediction of advanced age-related macular degeneration: development and validation in 2 prospective cohorts. *Ophthalmology* 2014;121:1421–1427
104. Jakobsdottir J, Gorin MB, Conley YP, Ferrell RE, Weeks DE. Interpretation of genetic association studies: markers with replicated highly significant odds ratios may be poor classifiers. *PLoS Genet* 2009;5:e1000337
105. Hoffman JD, Cooke Bailey JN, D'Aoust L, Cade W, Ayala-Haedo J, Fuzzell D et al. Rare complement factor H variant associated with age-related macular degeneration in the Amish. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:4455–4460
106. Stone EM, Aldave AJ, Drack AV, MacCumber MW, Sheffield VC, Traboulsi E et al. Recommendations of the American Academy of Ophthalmology task force on genetic testing. Available at: <https://www.aao.org/clinical-statement/recommendations-genetic-testing-of-inherited-eye-d>. Accessed 22 September 2017
107. Yaspan BL, Williams DF, Holz FG, Regillo CD, Li Z, Dressen A et al. Targeting factor D of the alternative complement pathway reduces geographic atrophy progression secondary to age-related macular degeneration. *Sci Transl Med* 2017;9:eaaf1443
108. Roche. Roche provides an update on first lampalizumab phase III study for geographic atrophy, an advanced form of age-related macular degeneration. Available at: <https://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2017-09-08b.htm>. Accessed 22 September 2017
109. Stone EM. Genetic testing for age-related macular degeneration: not indicated now. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:598–600
110. Müftüoğlu G. Eksudatif yaşa bağlı maküla dejeneresansında tanı ve takip yöntemleri. 28. Ulusal Oftalmoloji Kursu; Retina “Güncel Tanı ve Tedavi”. Ankara-Türkiye, 13 Nisan 2008:47–54
111. Takusagawa HL, Hoguet A, Junk AK, Nouri-Mahdavi K, Radhakrishnan S, Chen TC. Swept-Source OCT for Evaluating the Lamina Cribrosa: A Report

- by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2019 Sep;126(9):1315-1323.
112. Zweifel SA, Engelbert M, Laud K, Margolis R, Spaide RF, Freund KB. Outer retinal tubulation: a novel optical coherence tomography finding. *Arch Ophthalmol* 2009;127(12):1596-602
 113. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114:253-262
 114. Wolff B, Matet A, Vasseur V, Sahel JA, Mauget-Faÿsse M. En Face OCT Imaging for the Diagnosis of Outer Retinal Tubulations in Age-Related Macular Degeneration. *J Ophthalmol*. 2012;2012:542417
 115. Coscas G, De Benedetto U, Coscas F, Li Calzi CI, Vismara S, Roudot-Thoraval F, Bandello F, Souied E. Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2013;229(1):32-7
 116. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no. 9. *Arch Ophthalmol*. 2001 ; 119(10):1439-52
 117. Snodderly DM. Evidence for protection against age-related macular degeneration by carotenoids and antioxidant vitamins. *Am J Clin Nutr*. 1995 Dec;62(6 Suppl):1448S-1461S
 118. Five-year follow-up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularization. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1993 Sep;111(9):1189-99
 119. Bressler NM., Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. *Arch Ophthalmol*. 2001 Feb;119(2):198-207

120. Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization--verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol.* 2001 May;131(5):541-60
121. Sönmez K, Atmaca LS. Yasa bağlı maküla dejeneresansının tedavisinde yenilikler. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci.* 2006;2:38-47
122. Hassan AS, Johnson MW, Schneiderman TE, Regillo CD, Tornambe PE, Poliner LS, Blodi BA, Elnor SG. Management of submacular hemorrhage with intravitreal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement. *Ophthalmology.* 1999 ;106(10):1900-6; discussion 1906-7
123. Berger AS, Kaplan HJ. Clinical experience with the surgical removal of subfoveal neovascular membranes. Short-term postoperative results. *Ophthalmology.* 1992 Jun;99(6):969-75; discussion 975-6
124. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M, Adamis AP, Cunningham ET, Guyer DR, Katz B. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology.* 2006 Jun;113(6):992-1001.e6
125. Lestable L, Gabrielle PH, Bron AM, Nguyen P, Creuzot-Garcher C. Twelve-month outcomes of intravitreal anti-VEGF agents for treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration eyes: French data from the fight for retinal blindness! *J Fr Ophtalmol.* 2020 ;43(8):761-769
126. CATT Research Group. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2011 May 19;364(20):1897-908
127. Bressler NM, Chang TS, Fine JT, Dolan CM, Ward J., Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration (ANCHOR) Research Group. Improved

- vision-related function after ranibizumab vs photodynamic therapy: a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 2009 Jan;127(1):13-21
128. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik JF, Schlingemann RO, Axer-Siegel R, Wiedemann P, Simader C, Gekkieva M, Weichselberger A., EXCITE Study Group. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology*. 2011 May;118(5):831-9
 129. Kertes PJ, Galic IJ, Greve M, Williams G, Baker J, Lahaie M, Sheidow T. Efficacy of a Treat-and-Extend Regimen With Ranibizumab in Patients With Neovascular Age-Related Macular Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2020 Mar 01;138(3):244-250
 130. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age related choroidal neovascularization: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;283(9900):1258-1267
 131. Ohr M, Kaiser PK. Aflibercept in wet age-related macular degeneration: a perspective review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2012;3(4):153-161
 132. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, Ho AC, Ogura Y, Simader C, Jaffe GJ, Slakter JS, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Sowade O, Zeitz O, Norenberg C, Sandbrink R, Heier JS. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):193-201
 133. Evans JR, Sivagnanavel V, Chong V. Radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;5:CD004004
 134. Viola F, Massacesi A, Orzalesi N, Ratiglia R, Staurenghi G. Retinal angiomatous proliferation: natural history and progression of visual loss. *Retina* 2009;29:732–739
 135. Hikichi T., Higuchi, M., Matsushita, T., Kosaka, S., Matsushita, R., Takami K, et al. Results of 2 years of treatment with as-needed ranibizumab reinjection for polypoidal choroidal vasculopathy. *British Journal of Ophthalmology* 2013;97(5):617-621

136. Swaroop A, Chew EY, Rickman CB, et al. Unraveling a multifactorial late-onset disease: from genetic susceptibility to disease mechanisms for age-related macular degeneration. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2009;10:19e43
137. Pugazhendhi A, Hubbell M, Jairam P, Ambati B. Neovascular Macular Degeneration: A Review of Etiology, Risk Factors, and Recent Advances in Research and Therapy. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 25;22(3):1170
138. Smith W, Mitchell P, Wang JJ. Gender, oestrogen, hormone replacement and age-related macular degeneration: results from the Blue Mountains Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1997 May;25 Suppl 1:S13-5
139. Mei X, Hu S, Mi L, Zhou Y, Chen T. Body mass index and all-cause mortality in patients with percutaneous coronary intervention: A dose-response meta-analysis of obesity paradox. *Obes Rev.* 2021 Feb;22(2):e13107
140. Seddon JM, Widjaja Hakim R, Rosner B. Rare and Common Genetic Variants, Smoking, and Body Mass Index: Progression and Earlier Age of Developing Advanced Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020 Dec 1;61(14):32
141. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol.* 2008 Feb;145(2):239-248
142. Van Asten F, Michels CTJ, Hoyng CB, van der Wilt GJ, Klevering BJ, Rovers MM, Grutters JPC. The cost-effectiveness of bevacizumab, ranibizumab and aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration-A cost-effectiveness analysis from a societal perspective. *PLoS One.* 2018 May 17;13(5):e0197670
143. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzbach G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012 Dec;119(12):2537-48

144. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011 May 19;364(20):1897-908. doi: 10.1056/NEJMoa1102673. Epub 2011 Apr 28. PMID: 21526923; PMCID: PMC3157322.
145. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faÿsse M, Behar-Cohen F, Decullier E, Huot L, Aulagner G; GEFAL Study Group. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2013 Nov;120(11):2300-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.06.020. Epub 2013 Aug 2. PMID: 23916488.
146. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol*. 2010 Sep;150(3):315-324.e1
147. Joachim N, Colijn JM, Kifley A, Lee KE, Buitendijk GHS, Klein BEK, Myers CE, Meuer SM, Tan AG, Holliday EG, Attia J, Liew G, Iyengar SK, de Jong PTVM, Hofman A, Vingerling JR, Mitchell P, Klaver CCW, Klein R, Wang JJ. Five-year progression of unilateral age-related macular degeneration to bilateral involvement: the Three Continent AMD Consortium report. *Br J Ophthalmol*. 2017 Sep;101(9):1185-1192
148. Ferreira A, Silva N, Furtado MJ, Carneiro Â, Lume M, Andrade JP. Serum vitamin D and age-related macular degeneration: Systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol*. 2021 Mar-Apr;66(2):183-197. doi: 10.1016/j.survophthal.2020.07.003. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32768420.
149. Granado-Lorencio, Fernando & Olmedilla-Alonso (OR Olmedilla), Begoña & Blanco, I. (2003). Nutritional and clinical relevance of lutein in human health. *The British journal of nutrition*. 90. 487-502
150. Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, Burton TC, Farber MD, Gragoudas ES, Haller J, Miller DT, et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA*. 1994 Nov 9;272(18):1413-20. Erratum in: *JAMA* 1995 Feb 22;273(8):622

151. Teikari, J & Laatikainen, L & Virtamo, J & Haukka, Jari & MR, Rautalahti & Liesto, K & Albanes, D & Taylor, P & Heinonen, O. (1998). Six-year supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene and age-related maculopathy. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. 76. 224-9
152. Rives C, Fougerat A, Ellero-Simatos S, Loiseau N, Guillou H, Gamet-Payrastre L, Wahli W. Oxidative Stress in NAFLD: Role of Nutrients and Food Contaminants. *Biomolecules*. 2020 Dec 21;10(12):1702
153. Weikel KA, Chiu CJ, Taylor A. Nutritional modulation of age-related macular degeneration. *Mol Aspects Med*. 2012 Aug;33(4):318-75
154. He MS, Chang FL, Lin HZ, Wu JL, Hsieh TC, Lee YC. The Association Between Diabetes and Age-Related Macular Degeneration Among the Elderly in Taiwan. *Diabetes Care*. 2018 Oct;41(10):2202-2211
155. Yun C, Ahn J, Kim M, Hwang S-Y, Kim S-W, Oh J. Ocular perfusion pressure and choroidal thickness in early age-related macular degeneration patients with reticular pseudodrusen. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2016;57(15):6604-9
156. Katsi VK, Marketou ME, Vrahatis DA, Manolis AJ, Nihoyannopoulos P, Tousoulis D, et al. Essential hypertension in the pathogenesis of age-related macular degeneration: a review of the current evidence. *Journal of hypertension*. 2015;33(12):2382-8
157. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med* 2010; 2:247-257
158. Xu X, Ritz B, Coleman A, Liew Z, Deapen D, Lee E, Bernstein L, Pinder R, Marshall S, Heck JE. Hypertension, antihypertensive medications use and risk of age-related macular degeneration in California Teachers Cohort. *J Hum Hypertens*. 2020 Sep;34(8):568-576
159. Curcio CA, Johnson M, Huang JD, et al. Aging, age-related macular degeneration, and the response-to-retention of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *Prog Retin Eye Res*. 2009; 28:393-422
160. Friedman E. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2000; 130:658-663

161. Thomas J, Mohammad S, Charnigo R, Baffi J, Abdel-Latif A, Ziada KM. Age-Related Macular Degeneration and Coronary Artery Disease in a VA Population. *South Med J.* 2015 Aug;108(8):502-6
162. Swaroop A, Chew EY, Rickman CB, Abecasis GR. Unraveling a multifactorial late-onset disease: from genetic susceptibility to disease mechanisms for age-related macular degeneration. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2009;10:19–43
163. Wang L, Clark ME, Crossman DK et al. Abundant lipid and protein components of druzen. *PLoS One* 2010;5:e10329
164. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2010;10:31
165. Bays AM, Gardner G. Pharmacologic Therapies for Rheumatologic and Autoimmune Conditions. *Med Clin North Am.* 2016 Jul;100(4):719-31
166. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age related macular degeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 2005; 102 (20): 7227-7232
167. Fox AR, Chew EY, Meyerle C, Vitale S, Ferris FL et al. Age Related macular degeneration in patients with uveitis. *British Journal of Ophthalmology* 2017; 101 (3): 342-347
168. Sever Ö, Mercan R. The effect of long-term systemic immunosuppressive drug use on druse formation: a new perspective to age-related macular degeneration. *Turk J Med Sci.* 2020 Dec 17;50(8):1963-1969
169. Taylor DJ, Hobby AE, Binns AM, Crabb DP. How does age-related macular degeneration affect real-world visual ability and quality of life? A systematic review. *BMJ Open.* 2016 Dec 2;6(12):e011504
170. Liu S, Navarro G, Mauvais-Jarvis F. Androgen excess produces systemic oxidative stress and predisposes to b-cell failure in female mice. *PLoS One* 2010; 5: e11302.

171. Casagrande S, Costantini D, Dell’Omo G et al. Differential effects of testosterone metabolites oestradiol and dihydrotestosterone on oxidative stress and carotenoid-dependent colour expression in a bird. *Behav Ecol Sociobiol* 2012; 66: 1319–1331
172. Freeman EE, Muñoz B, Bressler SB, West SK. Hormone replacement therapy, reproductive factors, and age-related macular degeneration: the Salisbury Eye Evaluation Project. *Ophthalmic Epidemiol.* 2005 Feb;12(1):37-45
173. Esen F, Köstek M, Emekli AS, Eraslan M. Double-Organ Bias in Published Randomized Controlled Trials of Glaucoma. *J Glaucoma.* 2016 Jun;25(6): 520-2



Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 26.10.2020

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yaş Tıp Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Tanısı Olan Hastalarda İntravitreal Enjeksiyon Sayısına ve Görme Düzeyine Etki Eden Faktörler
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi VEYSEL AYKUT			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	GÖZ HASTALIKLARI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TURU	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Retrospektif		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	ŞİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020/0622	Tarih: 26.10.2020
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNEK

İmza:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

1: Tarih: 26.10.2020
ONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Tanısı Olan Hastalarda Intravitreal Enjeksiyon Sayısına ve Görme Düzeyine Etki Eden Faktörler
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
İmza: